

Japan Patent Office
Public Patent Disclosure Bulletin

Public Patent Disclosure Bulletin No.: 5-148233
Public Patent Disclosure Bulletin Date: June 15, 1993
Request for Examination: Not yet made
Number of Inventions: 1
Total Pages: 38
Int. Cl.5 Identification
Code Internal File Nos.
C 07 D 213/36
A 61 K 31/44
AAH 7252-4C
ABF 7252-4C
ABN 7252-4C
ACB 7252-4C

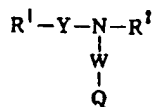
Continued on last page

Patent Application No.: 4-122109
Patent Application Date: May 14, 1992
Priority Application No.: 9110722 7
Priority Date: May 17, 1991
Priority Country: Great Britain (GB)
Inventor: Yoshikuni Ito 4-16-4 Gosai, Tsukuba-shi
" Teruhiko Sawada 1-620-208 Gosai, Tsukuba-shi
Inventor: Yasumasa Urano 2-25-10 Matsuyo, Tsukuba-shi
" Hirokazu Tanaka 1-4-8 Otodo Minami, Tsuchiura-shi
Applicant: Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. 3-4-7
Doshu-cho, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu
Agent: Hideo Seki, Patent Attorney

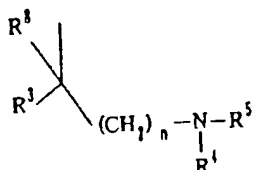
Title of Invention:
Amine derivatives

Abstract:

Purpose of Invention: To provide novel amine derivatives which have anti-thromboxane A2 activities and thromboxane A2 synthase inhibiting activities.
Make-up of Invention: Compounds shown by the general formula



(where R1 is a heterocyclic group, R2 is a carboxiar(lower)alkyl group, etc., W is a lower alkylene which may have an oxo group, Y is a lower alkylene, Q is a group shown by the following formula:

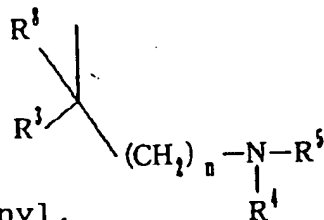


(where R3 is a hydrogen, lower alkyl group, etc., R4 is a hydrogen or a group which bonds with R3 to form a lower alkylene, R5 is a hydrogen or acyl group, R8 is a hydrogen or lower alkyl group, and n is 0 or 1), or salts of such compounds.

Claims:

(1) Compounds shown by the general formula
$$\begin{array}{c} R^1 - Y - N - R^2 \\ | \\ W \\ | \\ Q \end{array}$$

[where R1 is a heterocyclic group; R2 is a carboxiar(lower)alkyl, protected carboxiar(lower)alkyl, carboxy(lower)alkylar(lower)alkyl, protected carboxy(lower)alkylar(lower)alkyl, carboxy(lower)alkyl, protected carboxy(lower)alkyl, carboxy(lower)alkoxyar(lower)alkyl, or protected carboxy(lower)alkoxyar(lower)alkyl group; W is a lower alkylene which may have an oxo group; Y is a lower alkylene; Q is a group shown by the following formula:



(where R3 is a hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, carboxy(lower)alkyl, protected carboxy(lower)alkyl, (lower)alkylthio(lower)alkyl, (lower)alkylsulfinyl(lower)alkyl, or (lower)alkylsulfonyl(lower)alkyl group, an aryl group which may contain suitable substituents, or an ar(lower)alkyl group; R4 is a hydrogen or a group which bonds with R3 to form a lower alkylene; R5 is a hydrogen or acyl group; R8 is a hydrogen or lower alkyl

group; and n is 0 or 1), or a group shown by the following formula



(where R5 is the same as above)], or salts of these compounds.

Detailed Explanation of Invention:

Industrial Field of Application

This invention concerns novel amine derivatives which have anti-thromboxane A2 (TXA2) activities and thromboxane A2 synthase inhibiting activities and are used in the field of medicine.

Prior Art

Many thromboxane A2 antagonists are known, but the amine derivatives of this invention shown by general formula (I) below are not yet known.

Problems That the Invention Is to Solve

Thromboxane A2 antagonists are known, but this invention has the purpose of developing still better pharmaceuticals.

Means of Solving These Problems

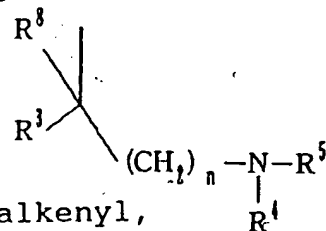
This invention concerns novel amine derivatives and their pharmaceutically approved salts. More specifically, it concerns substances with anti-thromboxane A2 (TXA2) activities and TXA2 synthase inhibitors, which are therefore useful in preventing and/or treating blood-clotting diseases (e.g., transitory ischemic attacks, cerebral apoplexy, unstable angina pectoris, myocardial infarctions, peripheral circulatory disorders, clot formation after percutaneous transvascular coronary arterioplasty, disseminated intravascular coagulation syndrome, etc.); allergic diseases, e.g., asthma; nephritis; digestive ulcers; unilateral headaches; diabetic neuropathy; diabetic vascular disease; reconstruction after percutaneous transvascular coronary arterioplasty; adult respiratory distress syndrome; shock; liver disorders, e.g., hepatitis; cerebrovascular spasms after subarachnoid hemorrhage; hypertension; arterial sclerosis; metastatic cancer; thrombosis in extracorporeal circulation; thrombosis in transplantation; prophylaxis of conjunctivitis; etc.). They are also useful in reducing renal toxicity due to

immunosuppressive diseases such as cyclosporin used in kidney transplants, and in increasing the efficacy of thrombolytic drugs when used in combination with them. It also concerns pharmaceutically approved salts of these compounds.

The amine derivatives of this invention can be shown by formula (I):



[where R1 is a heterocyclic group; R2 is a carboxiar(lower)alkyl, protected carboxiar(lower)alkyl, carboxy(lower)alkylar(lower)alkyl, protected carboxy(lower)alkylar(lower)alkyl, carboxy(lower)alkyl, protected carboxy(lower)alkyl, carboxy(lower)alkoxyar(lower)alkyl, or protected carboxy(lower)alkoxyar(lower)alkyl group; W is a lower alkylene which may have an oxo group; Y is a lower alkylene; Q is a group shown by the following formula:



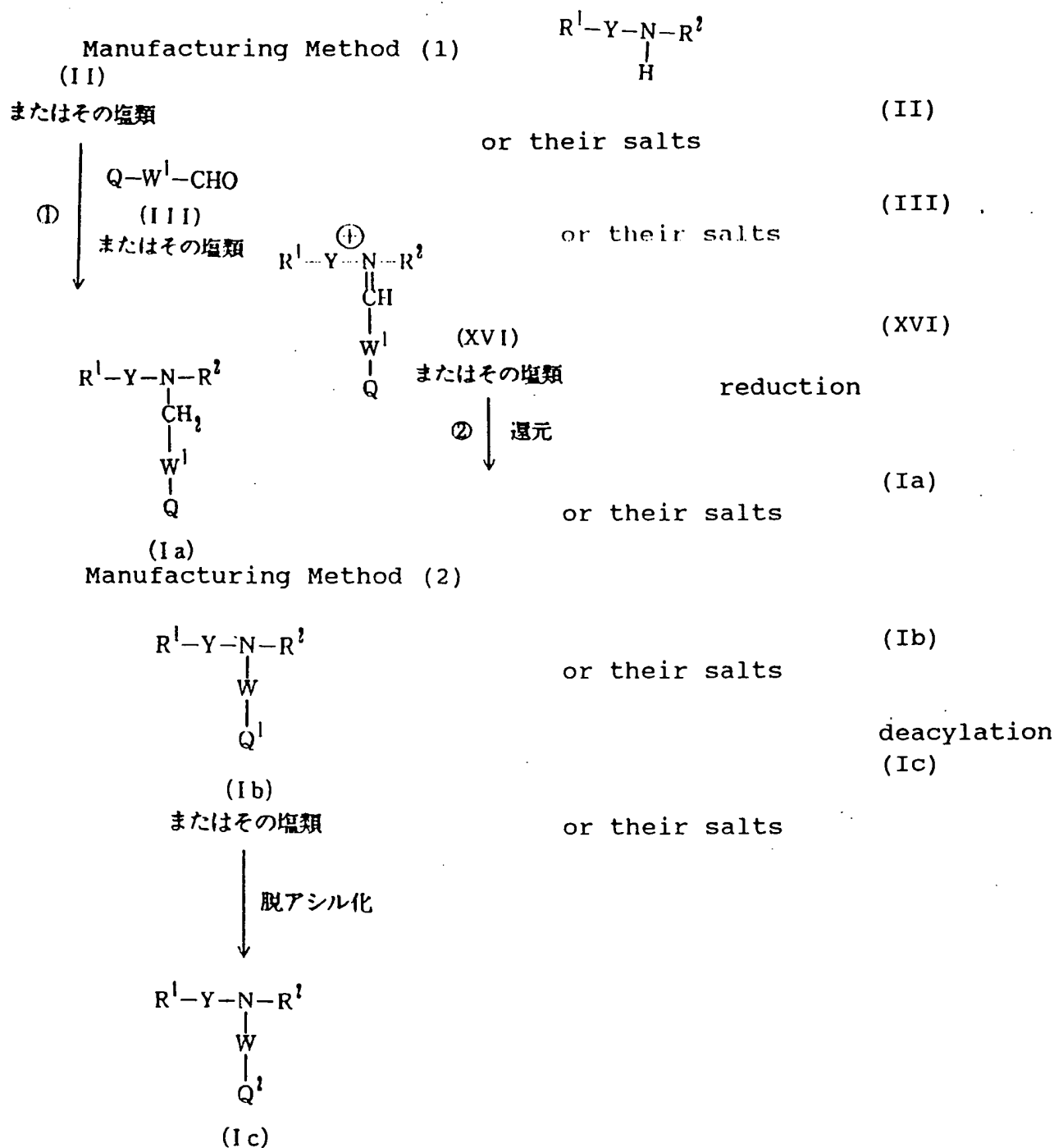
(where R3 is a hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, carboxy(lower)alkyl, protected carboxy(lower)alkyl, (lower)alkylthio(lower)alkyl, (lower)alkylsulfinyl(lower)alkyl, or (lower)alkylsulfonyl(lower)alkyl group, an aryl group which may contain suitable substituents, or an ar(lower)alkyl group; R4 is a hydrogen or a group which bonds with R3 to form a lower alkylene; R5 is a hydrogen or acyl group; R8 is a hydrogen or lower alkyl group; and n is 0 or 1), or a group shown by the following formula



(where R5 is the same as above)].

It will be readily understood that the target compounds (I) and other compounds which will be shown below can exist as one or more pairs of steric isomers, such as

optical isomers due to asymmetrical carbon atoms, and such isomers are included in the scope of this invention. The target compounds (I) of this invention can be manufactured by the manufacturing methods explained below.



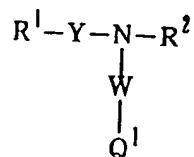
Manufacturing Method (3)

(Ic)

またはその塩類



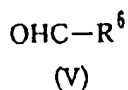
アシル化



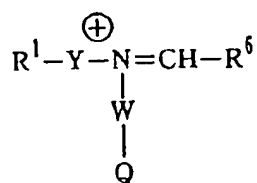
their salts (Ib)

Manufacturing Method (4)

①



またはその塩類



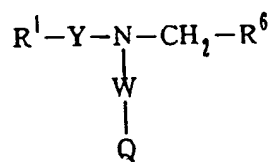
(XVII)

またはその塩類

salts

②

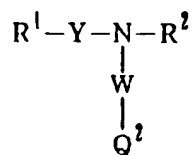
還元



(Id)

salts

Manufacturing Method (5)



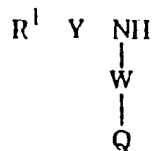
(Ic)

or their salts

acylation

(Ib)

or



(IV)

(IV)

or their salts

(V)

or their salts

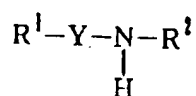
(XVII)

or their

reduction

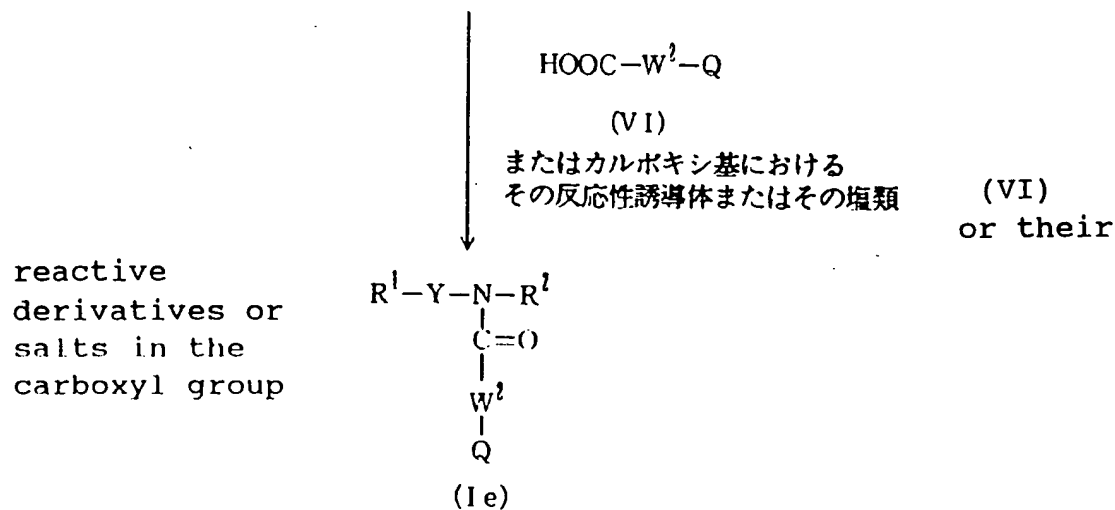
(Id)

or their

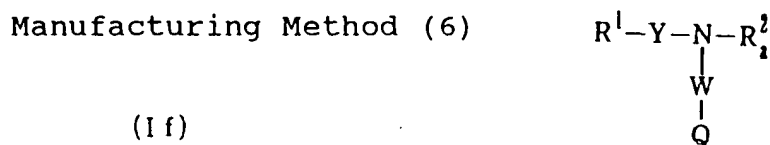


(II)

(II)
or their reactive derivatives or
their salts



(Ie)
or their
salts

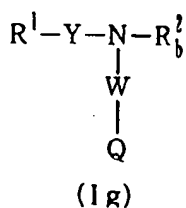


(If)
またはその塩類

カルボキシ保護基の
 脱離反応 (If)
 or their salts

dissociative
reaction

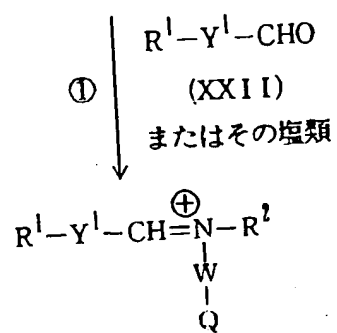
of
carboxyl
protective
group



(Ig)
or their
salts

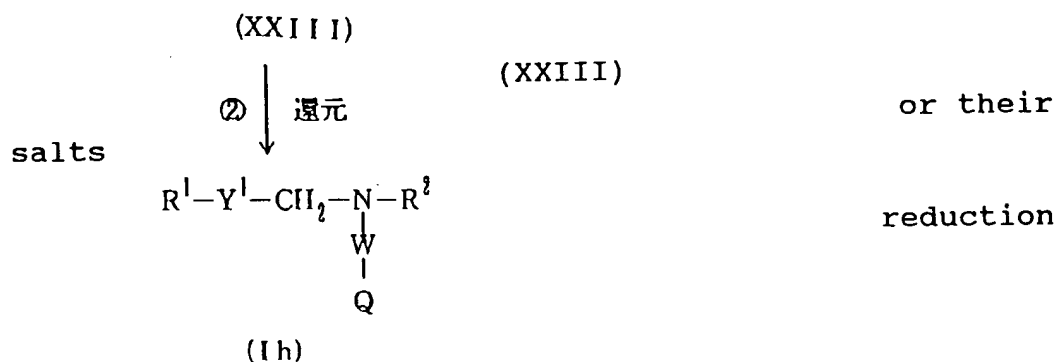


(XXI)
またはその塩類



(XXI)
or their salts

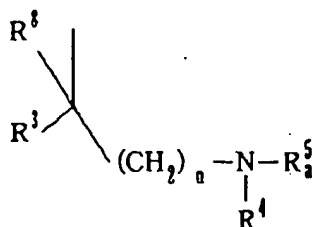
(XXII)
or their salts



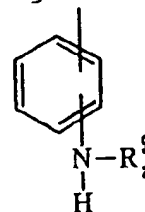
(Ih)

or their salts

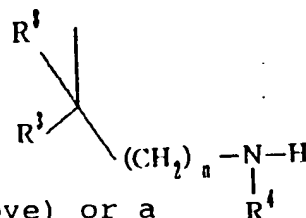
[where R1, R2, Q, Y, and W are the same as above; R2a is a protected carboxyar(lower)alkyl, protected carboxy(lower)alkylar(lower)alkyl, protected carboxy(lower)alkyl, or protected carboboxy(lower)alkoxyar(lower)alkyl group; R2b is a carboxyar(lower)alkyl, carboxy(lower)alkylar(lower)alkyl, carboxy(lower)alkyl or carboxy(lower)alkxyar(lower)alkyl group; W1 is a bond or a C1-C5 alkylene which may have an oxo group; W2 is a bond or a C1-C5 alkylene; R6 is a carboxyaryl, carboxyar(C1-C5)alkyl, protected carboxyaryl, protected carboxyar(C1-C5)alkyl, carboxy(lower)alkylaryl, carboxy(lower)alkylar(C1-C5)alkyl, protected carboxy(lower)alkylaryl, protected carboxyl, carboxy(C1-C5)alkyl, protected carboxyl, protected carboxy(C1-C5)alkyl, carboxy(lower)alkoxyaryl, carboxy(lower)alkoxyar(C1-C5)alkyl, protected carboxy(lower)alkoxyaryl, or protected carboxy(lower)alkoxyar(C1-C5)alkyl, and Q1 is a group shown by the following formula:



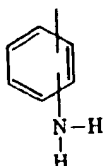
(where R₃, R₄, R₈, and n are the same as above and R_{5a} is an acyl group), or a group shown by the following formula:



(where R_{5a} is the same as above), and Q₂ is a group shown by the following formula:



(where R₃, R₄, R₈, and n are the same as above) or a groups shown by the following formula:



].

The starting compounds of this invention can be manufactured by the methods explained below.

Manufacturing Method (A)
$$\begin{array}{c} R^1-Y-N-H \\ | \\ H \end{array}$$

(VII)

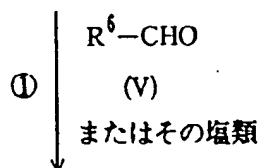
or their salts

(VII)

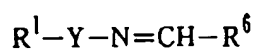
またはその塩類

(V)

or their salts



(XVIII)



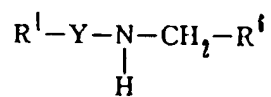
or

their salts

(XVIII)

reduction

② ↓ 還元

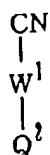


(IIa)

(IIa)

or their salts

Manufacturing Method (B)



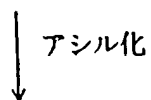
(VIII)

or their salts

acylation

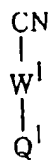
(VIII)

またはその塩類



(IXa)

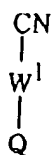
their salts



(IXa)

or

Manufacturing Method (C)

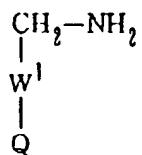


(IX)
またはその塩類

(IX)
or their salts



reduction



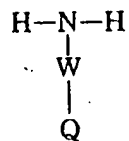
(Xa)

(Xa)

or

their salts

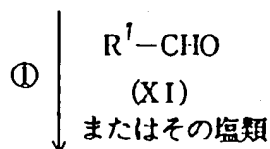
Manufacturing Method (D)



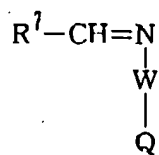
(X)
or their salts

(X)
またはその塩類

or their salts



(XI)



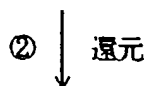
(XIX)

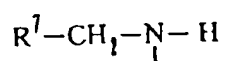
their salts

or

reduction

(XIX)
またはその塩類





W

Q

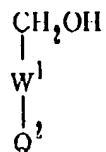
(IVa)

or their

salts

(IVa)

Manufacturing Method (E)

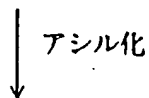


(XII)

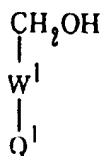
またはその塩類

(XII)

or their salts



acylation



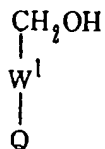
(XIIIa)

(XIIIa)

or

their salts

Manufacturing Method (F)



(XIII)

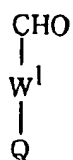
またはその塩類

(XIII)

or their salts



oxidation



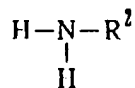
(III)

(III)

or

their salts

Manufacturing Method (G)

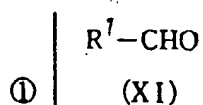


(XIV)

またはその塩類

(XIV)

or their salts

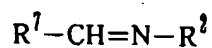


(XI)

またはその塩類

(XI)

or their salts



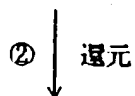
(XX)

their salts

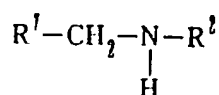
(XX)

またはその塩類

or



reduction



(IIb)

(IIb)

or

their salts

[where R1, R2, R6, Y, W, W1, Q, Q1, and Q2 are the same as above; R7 is a heterocyclic group or a heterocyclic (C1-C5) alkyl; suitable pharmacologically approved salts of the target compound (I) are commonly used nontoxic salts, [such as] metal salts, including alkali metal salts (e.g., sodium, potassium, etc., salts) and alkaline earth metal salts (e.g., calcium, magnesium, etc., salts), etc.; ammonium salts; salts with organic salt groups (e.g., trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, dicyclohexylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, etc., salts); salts with organic acids (e.g., acetates, maleates, butyrates, methanesulfonates, benzenesulfonates, formates, toluenesulfonates, trifluoroacetates, etc.); salts with inorganic acids (hydrochlorides, hydrobromides, sulfates, phosphates, etc.); salts with amino acids (e.g., arginine, aspartic acid, glutamic acid, etc.); etc.].

Suitable examples and working examples of the various definitions included in the scope of this invention, as stated above or below in these Specifications, will be explained in detail below. The term "lower" refers to carbon numbers of 1 to 6, unless otherwise specified. The term "higher" refers to carbon numbers of 7 to 20, unless otherwise specified.

Suitable examples of the "lower alkyl" parts in "lower alkyl" and "protected carboxyar(lower)alkyl," "carboxyar(lower)alkyl," "protected carboxy(lower)alkyl," "carboxy(lower)alkyl," "lower alkylthio(lower)alkyl," "ar(lower)alkyl," "protected carboxy(lower)alkylar(lower)alkyl,"

``carboxy(lower)alkylar(lower)alkyl,"
``carboxy(lower)alkoxyar(lower)alkyl," ``protected
carboxy(lower)alkoxyar(lower)alkyl,"
``(lower)alkylsulfanyl(lower)alkyl,"
``carboxy(lower)alkylaryl," ``carboxy(lower)alkylar(C1-
C5)alkyl," ``protected carboxy(lower)alkylaryl," and
``protected carboxy(lower)alkylar(C1-C5)alkyl" are
linear or branched alkyl groups with carbon numbers of
1 to 6, e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl,
isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, tert-pentyl,
1,1-diethylmethyl, hexyl, etc., groups.

Examples of the ``protected carboxy" parts in
``protected carboxyl" and ``protected
carboxyar(lower)alkyl," ``protected
carboxy(lower)alkyl," ``protected carboxyaryl,"
``protected carboxy(lower)alkylar(lower)alkyl,"
``protected carboxy(lower)alkoxyar(lower)alkyl,"
``protected carboxy(lower)alkylaryl," ``protected
carboxy(lower)alkoxyaryl," ``protected carboxyar(C1-
C5)alkyl," ``protected carboxy(C1-C5)alkyl,"
``protected carboxy(lower)alkylar(C1-C5)alkyl," and
``protected carboxy(lower)alkoxyar(C1-C5)alkyl" are
esterified carboxyl, etc., groups.

Examples of suitable ester parts of the esterified
carboxyl groups are lower alkyl esters which may have
at least one suitable substituent (e.g., methyl, ethyl,
propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl,
hexyl, 1-cyclopropylethyl, etc., esters), e.g., lower
alkanoyloxy(lower)alkyl esters [e.g., acetoxymethyl,
propionyloxymethyl, butyryloxymethyl, valeryloxymethyl,
pivaloyloxymethyl, hexanoyloxymethyl, 1 (or 2)-
acetoxylethyl, 1 (or 2 or 3)-acetoxypentyl, 1 (or 2 or 3
or 4)-acetoxylbutyl, 1 (or 2)-propionyloxyethyl, 1 (or 2
or 3)-propionyloxypropyl, 1 (or 2)-butyryloxyethyl, 1
(or 2)-isobutyryloxyethyl, 1 (or 2)-pivaloyloxyethyl, 1
(or 2)-hexanoyloxyethyl, isobutyryloxymethyl, 2-
ethylbutyryloxymethyl, 3,3-dimethylbutyryloxymethyl, 1
(or 2)-pentanoyloxyethyl, etc., esters], lower
alkanesulfonyl(lower)alkyl esters (e.g., 2-methylethyl,
etc., esters), mono- (or di- or tri)halo(lower)alkyl
esters (e.g., 2-iodoethyl, 2,2,2-trichloroethyl, etc.,
esters), lower alkoxy-carbonyloxy(lower)alkyl esters
(e.g., methoxycarbonyloxymethyl,
ethoxycarbonyloxymethyl, 2-methoxycarbonyloxyethyl, 1-
ethoxycarbonyloxyethyl, 1-isopropoxycarbonyloxyethyl,

etc., esters), phthalidylidene(lower)alkyl esters, or (5-lower alkyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)(lower)alkyl esters, [e.g., (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl, (5-ethyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl, (5-propyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)ethyl, etc., esters]; lower alkenyl esters (e.g., vinyl, allyl, etc., esters); lower alkynyl esters (e.g., ethynyl esters, propynyl esters, etc.); ar(lower)alkyl esters which may have at least 1 suitable substituent, e.g., mono- (or di- or tri)phenyl (lower)alkyl esters which may have at least 1 suitable substituent (e.g., enzyl, 4-methoxybenzyl, 4-nitrobenzyl, phenetyl, trityl, benzhydryl, bis(methoxyphenyl)methyl, 3,4-dimethoxybenzyl, 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzyl, etc., esters); aryl esters which may have at least 1 suitable substituent (e.g., phenyl, 4-chlorophenyl, tolyl, tert-butylphenyl, xylyl, mesityl, cumenyl, etc., esters); phthalidyl esters; etc.

Suitable "acyls" are carbamoyl; aliphatic acyl groups and acyl groups with aromatic rings (called "aromatic acyls") or acyl groups with heterocyclic groups (called "heterocyclic acyls").

Suitable examples of these acyls are: carbamoyl; aliphatic acyl groups, e.g., lower or higher alkanoyl groups (e.g., formyl, acetyl, propanoyl, butanoyl, 2-methylpropanoyl, pentanoyl, 2,2-dimethylpropanoyl, hexanoyl, heptanoyl, octanoyl, nonanoyl, decanoyl, undecanoyl, dodecanoyl, tridecanoyl, tetradecanoyl, pentadecanoyl, hexadecanoyl, heptadecanoyl, octadecanoyl, nonadecanoyl, icosanoyl, etc.); lower or higher alkoxycarbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, t-pentyloxycarbonyl, heptyloxycarbonyl, etc.); lower alkylcarbamoyl (e.g., methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, propylcarbamoyl, isopropylcarbamoyl, butylcarbamoyl, etc.), lower or higher alkylsulfonyl (e.g., methylsulfonyl, ethylsulfonyl, etc.); lower or higher alkoxysulfonyl (e.g., methoxysulfonyl, ethoxysulfonyl, etc.); etc., groups;

aromatic acyl groups, e.g., aloyl (e.g., benzoyl, toluoyl, naphthoyl, etc.); ar(lower)alkanoyl [e.g., phenyl(lower)alkanoyl (e.g., phenylacetyl, phenylpropanoyl, phenylbutanoyl, phenylisobutyryl, phenylpentnonyl, phenylhexanoyl, etc.), naphthyl(lower)alkanoyl (e.g., naphthylacetyl,

naphthylpropanoyl, naphthylbutanoyl, etc.) etc.];
 ar(lower)alkenoyl [e.g., phenyl(lower)alkenoyl (e.g.,
 phenylpropenoyl, phenylbutenoyl, phenylmethacriloyl,
 phenylpentenoyl, phenylhexenoyl, etc.),
 naphthyl(lower)alkenoyl (e.g., naphthylpropenoyl,
 naphthylbutenoyl, naphthylpentenoyl, etc.) etc.];
 ar(lower)alkoxycarbonyl [e.g.,
 phenyl(lower)alkoxycarbonyl (e.g., benzyloxycarbonyl,
 etc.), etc.]; aryloxycarbonyl (e.g., phenoxycarbonyl,
 naphthylloxycarbonyl, etc.); aryloxy(lower)alkanoyl
 (e.g., phenoxyacetyl, phenoxypropionyl, etc.);
 arylcarbamoyl (e.g., phenylcarbamoyl, etc.);
 arylthiocarbamoyl (e.g., phenylthiocarbamoyl, etc.);
 arylglyoxyloyl (e.g., phenylglyoxyloyl,
 naphthylglyoxyloyl, etc.); arylsulfenyl (e.g.,
 phenylsulfonyl, naphthylsulfonyl, etc.); etc., groups;
 and heterocyclic acyl groups, e.g., heterocyclic
 carbonyl; heterocyclic (lower) alkanoyl (e.g.,
 thienylacetyl, thienylpropanoyl, thienylbutanoyl,
 thienylpentanoyl, thienylhexanoyl, thiazolylacetyl,
 thiadiazolylacetyl, tetrazolylacetyl, etc.);
 heterocyclic (lower) alkenoyl (e.g., heterocyclic
 propenoyl, heterocyclic butenoyl, heterocyclic
 pentenoyl, heterocyclic hexenoyl, etc.); heterocyclic
 glyoxyloyl (e.g., thiazolylglyoxyloyl,
 thenylglyoxyloyl, etc.); etc., groups. Suitable
 heterocyclic parts in the aforementioned "heterocyclic
 carbonyl," "heterocyclic (lower) alkanoyl,"
 "heterocyclic (lower) alkenoyl," and "heterocyclic
 glyoxyloyl" are, more specifically, saturated or
 unsaturated mono- or polycyclic heterocyclic groups
 containing hetero atoms such as oxygen, sulfur,
 nitrogen, etc. Especially desirable heterocyclic groups
 are, for example:
 unsaturated heteromonocyclic groups with 3 to 8 members
 (preferably 5 or 6 members), containing 1 to 4 nitrogen
 atoms, e.g., pyrrolyl, pyrolinyl, imidazolyl,
 pyrazolyl, pyridyl, and their N-oxides; dihydropyridyl,
 pyrimidyl, pyradinyl, pyridazinyl,
 tetrahydropyridazinyl (e.g., 2,3,4,5-
 tetrahydropyridazinyl, etc.), triazolyl (e.g., 4H-
 1,2,4-triazolyl, 1H-1, 2, 3-triazolyl, 2H-1,2,3-
 triazolyl, etc.), tetrazolyl (e.g., 1H-tetrazolyl, 2H-
 tetrazolyl, etc.); etc.; saturated heteromonocyclic
 groups with 3 to 8 members (preferably 5 or 6 members),

containing 1 to 4 nitrogen atoms, e.g., pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidino, piperazinyl, etc.; unsaturated condensed heterocyclic with 1 to 4 nitrogen atoms, e.g., indolyl, isoindolyl, indolynyl, indolydiny, benzimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, indazolyl, benzotriazolyl, etc., groups; unsaturated heteromonocyclic groups with 3 to 8 members (preferably 5 or 6 members), containing 1 or 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, e.g., oxazolyl, isooxazolyl, oxadiazolyl (e.g., 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, etc.) etc.; saturated heteromonocyclic groups with 3 to 8 members (preferably 5 or 6 members), containing 1 or 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, e.g., morpholinyl, sydnonyl, etc.; unsaturated condensed heterocyclic groups containing 1 or 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, e.g., benzooxazolyl, benzooxadiazolyl, etc., groups; unsaturated heteromonocyclic groups with 3 to 8 members (preferably 5 or 6 members), containing 1 or 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, e.g., thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl (e.g., 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, etc.); dihydrothiazinyl, etc.; saturated heteromonocyclic groups with 3 to 8 members (preferably 5 or 6 members), containing 1 or 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, e.g., thiazolidinyl, etc.; unsaturated heteromonocyclic groups with 3 to 8 members (preferably 5 or 6 members), containing 1 or 2 sulfur atoms, e.g., thienyl, dihydrodithiynyl, dihydrodithionyl, etc.; unsaturated condensed heterocyclic groups containing 1 or 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, e.g., benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, etc., groups; and unsaturated heteromonocyclic groups with 3 to 8 members (preferably 5 or 6 members), containing 1 oxygen atom, e.g., furyl, etc.; unsaturated heteromonocyclic groups with 3 to 8 members (preferably 5 or 6 members), containing 1 oxygen atom and 1 or 2 sulfur atoms, e.g., dihydrooxathiynyl, etc.; unsaturated condensed heterocyclic groups containing 1 or 2 sulfur atoms, e.g., benzothienyl, benzothiynyl, etc.; unsaturated condensed heterocyclic groups containing 1 oxygen group and 1 or 2 sulfur atoms, e.g., benzooxathiynyl, etc.; etc., groups. The aforementioned acyl parts may also

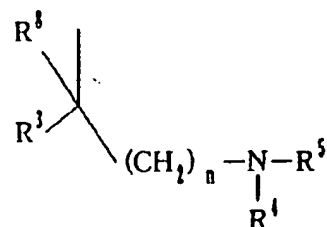
have 1 to 10 suitable substituents, which may be the same or different, e.g., halogens (e.g., fluorine, chlorine, bromine, or iodine), hydroxyl, nitro, oxo, lower alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, hexyl, etc.), or lower alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, t-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, etc.); etc., groups.

Suitable examples of the "heterocyclic" part in the suitable "heterocyclic groups" and "heterocyclic(C1-C5)alkyl groups" are those mentioned above. Suitable "aryl" part in the "aryl" and "protected carboxyar(lower)alkyl," "carboxyar(lower)alkyl," "ar(lower)alkyl," "carboxyaryl," "carboxyl(C1-C5)alkyl," "pdprotected carboxyaryl," "protected carboxyar(C1-C5)alkyl," "carboxy(lower)alkylar(lower)alkyl," (protected carboxy(lower)alkylar(lower)alkyl," "carboxy(lower)alkoxyar(lower)alkyl" "protected carboxy(lower)alkoxyar(lower)alkyl," "carboxy(lower)alkylaryl," "carboxy(lower)alkylar(C1-C5)alkyl," "protected carboxy(lower)alkylaryl," "protected carboxy(lower)alkylar(C1-C5)alkyl," "carboxy(lower)alkoxyaryl," "carboxy(lower)alkoxyar(C1-C5)alkyl," "protected carboxy(lower)alkoxyaryl" and "protected carboxy(lower)alkoxyar(C1-C5)alkyl" groups are phenyl, naphthyl, etc., groups. Among them, the phenyl group is preferable.

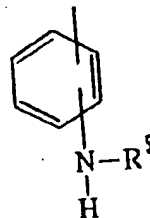
Suitable "lower alkylene" groups are linear or branched alkylene groups, such as methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylene, pentamethylene, hexamethylene, methylnmethylene, ethylmethylen, propylene, etc., groups. Among them, preferable ones are C1-C4 alkylene groups. Suitable "(C1-C5) alkylene" groups are linear or branched alkylenes, such as methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylene, pentamethylene, methylnmethylene, ethylethylene, propylene, etc., groups. Suitable examples of the "(C1-C5)alkyl" parts in the "carboxyar(C1-C5)alkyl," "protected carboxyar(C1-C5)alkyl," "carboxy(C1-C5)alkyl," "protected carboxy(C1-C5)alkyl," "heterocyclic(C1-C5)alkyl," "carboxy(lower)alkylar(C1-C5)alkyl," "protected carboxy(lower)alkylar(C1-C5)alkyl,"

```carboxy(lower)alkoxyar(C1-C5)alkyl,"` and ```protected carboxy(lower)alkoxyar(C1-C5)alkyl"` groups are linear or branched alkyl groups, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, tert-pentyl, etc., groups. Suitable examples of the ```lower alkoxy"` parts in the ```carboxy(lower)alkoxyar(lower)alkyl,"` ```protected carboxy(lower)alkoxyar(lower)alkyl,"` ```carboxy(lower)alkoxyaryl,"` ```carboxy(lower)alkoxyar(C1-C5)alkyl,"` ```protected carboxy(lower)alkoxyaryl,"` and ```protected carboxy(lower)alkoxyar(C1-C5)alkyl"` groups are linear or branched alkoxy groups with carbon numbers of 1 to 6, e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, tert-pentyloxy, hexyloxy, etc., groups. Suitable substituents in the ```aryl` groups which may have suitable substituents" are the aforementioned aryl groups, etc. Preferable examples of the target compounds (I) are the following. R1 is an unsaturated heteromonocyclic group with 5 or 6 members and with 1 to 4 carbon atoms (preferably an unsaturated heteromonocyclic group with 5 or 6 members and with 1 or 2 carbon atoms, and especially preferably pyridyl); R2 is a carboxyphenyl(lower)alkyl, protected carboxyphenyl(lower)alkyl [preferably an esterified carboxyphenyl(lower)alkyl, and especially preferably a lower alkoxy carbonyl phenyl(lower)alkyl], carboxy(lower)alkyl, protected carboxy(lower)alkyl [preferably an esterified carboxy(lower)alkyl, and especially preferably a lower alkoxy carbonyl(lower)alkyl], carboxy(lower)alkylphenyl(lower)alkyl, protected carboxy(lower)alkylphenyl(lower)alkyl, protected carboxy(lower)alkylphenyl(lower)alkyl [preferably an esterified carboxy(lower)alkylphenyl(lower)alkyl, and especially preferably a lower alkoxy carbonyl(lower)alkylphenyl(lower)alkyl], carboxy(lower)alkoxyphenyl(lower)alkyl, or protected carboxy(lower)alkoxyphenyl(lower)alkyl [preferably an esterified carboxy(lower)alkoxyphenyl(lower)alkyl, and especially preferably a lower alkoxy carbonyl(lower)alkoxyphenyl(lower)alkyl] group; W is a lower alkylene group which may have an oxo group;

Y is a lower alkylene group; Q is a groups shown by the following formula:



(where R3 is a hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkylthio(lower)alkyl, lower alkylsulfonyl(lower)alkyl, lower alkylsulfonyl(lower)alkyl, carboxy(lower)alkyl, protected carboxy(lower)alkyl [preferably an esterified carboxy(lower)alkyl and especially preferably a lower alkoxy carbonyl(lower)alkyl], phenyl groups which may have 1 or more substituents selected from a group including lower alkyl groups, lower alkoxy groups, halogens, and aryl groups [preferably a phenyl with an aryl group and especially preferably a phenyl or biphenilyl group], or an ar(lower)alkyl group [preerably a phenyl(lower)alkyl group]; R4 is a hydrogen or a group which bonds with R3 to form a lower alkylene, R5 is a hydrogen, lower alkoxy carbonyl, or arylsulfonyl group which may contain 1 to 3 substituents selected from halogens, lower alkyl groups, and lower alkoxy groups [preferably arylsulfonyls which may have halogens, lower alkyl groups, or lower alkoxy groups, and especially preferably phenylsulfonyl groups which may have halogens, lower alkyl groups, or lower alkoxy groups], R8 is a hydrogen or lower alkyl group, and n is 0 or 1), or a group shown by the following formula



(where R5 is the same as above).

The methods of manufacturing the target compounds and raw material compounds will be explained below in detail.

#### Manufacturing Method (1)-1:

Compounds (XVI) or their salts can be manufactured by reacting compounds (II) or their salts with compounds

(III) or their salts. This reaction is ordinarily performed in commonly-used solvents such as water, alcohols (e.g., methanol, ethanol, isopropyl alcohol, etc.), tetrahydrofuran, dioxane, chloroform, methylene chloride, N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, etc., or in other organic solvents which do not have bad effects on the reaction, etc. Among these solvents, one can also use the hydrophilic solvents in mixtures with water. The reaction temperature is not particularly limited, but ordinarily it is performed while cooling or heating. It is desirable to perform this reaction in the presence of an inorganic or organic acid (e.g., formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid, etc.).

#### Manufacturing Method (1)-2:

Compounds (1a) or their salts can be manufactured by a reduction reaction performed on compounds (XVI) or their salts. The reduction is performed by commonly-used methods, using chemical or catalytic reduction. Suitable reducing agents used in the chemical reduction are combinations of hydrogen compounds (e.g., hydrogen iodide, hydrogen sulfide, aluminum lithium hydride, sodium borohydride, sodium borocyanohydride, etc.) or metal compounds (e.g., chromium chloride, chromium acetate, etc.) and organic or inorganic acids (e.g., formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid, etc.). Suitable catalysts used in the catalytic reduction are platinum catalysts [e.g., platinum plates, platinum foam, platinum black, colloidal platinum, platinum wire, etc.), palladium catalysts, (e.g., palladium foam, palladium black, palladium oxide, palladium carbon, colloidal palladium, palladium/barium sulfate, palladium/barium carbonate, etc.)], nickel catalysts (e.g., reduced nickel, nickel oxide, Raney nickel, etc.), cobalt catalysts (e.g., reduced cobalt, Raney cobalt, etc.), iron catalysts (e.g., reduced iron, Raney iron, etc.), and copper catalysts (e.g., reduced copper, Raney copper, Ullmann copper, etc.). It is desirable to perform the reduction in the presence of an inorganic or organic acid (e.g., formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid,

hydrochloric acid, hydrobromic acid, etc.). This reaction is ordinarily performed in commonly-used solvents such as water, alcohols (e.g., methanol, ethanol, isopropyl alcohol, etc.), N,N-dimethylformamide, tetrahydrofuran, etc., or in mixtures of them, or in other organic solvents which do not have bad effects on the reaction. Moreover, when the aforementioned acids are liquids, they can also be used as solvents. The reaction temperature is not particularly limited, but ordinarily it is performed while cooling or heating.

#### Manufacturing Method (2):

Compounds (1c) or their salts can be manufactured by a deacylation reaction performed on compounds (1b) or their salts. Methods which are ordinarily used, such as hydrolysis, reduction, etc., are suitable methods for this reaction.

##### (i) Hydrolysis

It is desirable to perform the hydrolysis in the presence of a base or an acid, including Lewis acids. Suitable bases include inorganic and organic bases, such as alkali metals (e.g., sodium, potassium, etc.), their hydroxides, carbonates, or hydrogencarbonates, trialkylamines (e.g., trimethylamine, triethylamine, etc.), picoline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonene-5, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecene-7, etc. Suitable acids include organic acids (e.g., formic acid, acetic acid, propionic acid, trichloroacetic acid, trifluoroacetic acid, etc.) and inorganic acids (e.g., hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, hydrogen chloride, hydrogen bromide, etc.). Elimination using Lewis acids, such as trihaloacetic acids (e.g., trichloroacetic acid, trifluoroacetic acid, etc.) should be performed in the presence of a cation scavenger (e.g., anisole, phenol, etc.). The reaction is ordinarily performed in commonly-used solvents such as water, alcohols (e.g., methanol, ethanol, etc.), methylene chloride, tetrahydrofuran, etc., or in mixtures of them, or in other organic solvents which do not have bad effects on the reaction. Liquid bases or acids can also be used as solvents. The reaction temperature is not particularly limited, but ordinarily it is performed while cooling or heating.



(ii) Reduction

The reduction is performed by commonly-used methods, including chemical and catalytic reduction. Suitable reducing agents used in the chemical reduction are combinations of metals (e.g., tin, zinc, iron, etc.) or metal compounds (e.g., chromium chloride, chromim acetate, etc.) and organic or inorganic acids (e.g., formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid, etc.). Suitable catalysts used in the catalytic reduction are platinum catalysts [e.g., platinum plates, platinum foam, platinum black, colloidal platinum, platinum oxide, platinum wire, etc.), palladium catalysts, (e.g., palladium foam, palladium black, palladium oxide, palladium carbon, colloidal palladium, palladium/barium sulfate, palladium/barium carbonate, etc.)], nickel catalysts (e.g., reduced nickel, nickel oxide, Raney nickel, etc.), cobalt catalysts (e.g., reduced cobalt, Raney cobalt, etc.), iron catalysts (e.g., reduced iron, Raney iron, etc.), and copper catalysts (e.g., reduced copper, Raney copper, Ullmann copper, etc.). This reaction is ordinarily performed in commonly-used solvents such as water, methanol, ethanol, propanol, N,N-dimethylformamide, tetrahydrofuran, etc., or in mixtures of them, etc. Moreover, when the aforementioned acids used in the chemical reduction are liquids, they can also be used as solvents. The reaction temperature is not particularly limited, but ordinarily it is performed while cooling or heating.

Manufacturing Method (3):

Compounds (1b) or their salts can be manufactured by an acylation reaction performed on compounds (1c) or their salts. Suitable acylating agents for use in this acylation reaction are those shown by the formula



(where R5a is an acyl group, their reactive derivatives, or their salts. Suitable reactive derivatives of the compounds (XV) are acid halides, acid anhydrides, active amides, active esters, isocyanates, etc. Suitable examples are acid chlorides and acid azides; mixed acid anhydrides of substituted phosphoric acids (e.g., dialkylphosphoric acids, phenylphosphoric acid, diphenylphosphoric acid,

dibenzylphosphoric acid, halogenated phosphoric acid, etc.), dialkylphosphorous acid, sulfurous acid, thiosulfuric acid, alkanesulfonic acid (e.g., methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, etc.), sulfuric acid, alkyl carboxylic acids, aliphatic carboxylic acids (e.g., pivalic acid, butyric acid, isobutyric acid, 2-ethylbutyric acid, or trichloroacetic acid, etc.), or aromatic carboxylic acids (e.g., benzoic acid, etc.); symmetrical acid anhydrides; active amides with imidazole, 1-hydroxy-1H-benzotriazole, 4-substituted imidazoles, dimethylpyrazole, triazole, or tetrazole; or active esters (e.g., cyanomethyl esters, methoxymethyl esters, dimethyliminomethyl [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N+=CH-] esters, vinyl esters, propargyl esters, p-nitrophenyl esters, 2,4-dinitrophenyl esters, trichlorophenyl esters, pentachlorophenyl esters, mesylphenyl esters, phenylazophenyl esters, phenylthio esters, p-nitrophenylthio esters, p-cresylthio esters, carboxymethylthio esters, pyranyl esters, pyridyl esters, piperidyl esters, 8-quinolylthio esters, etc.), or esters with N-hydroxy compounds (e.g., N,N-dimethylhydroxylamine, 1-hydroxy-2-(1H)-pyridone, N-hydroxysuccinimide, N-hydroxybenzotriazole, N-hydroxyphthalimide, 1-hydroxy-6-chloro-1H-benzotriazole, etc.); substituted or unsubstituted aryl isocyanates; substituted or unsubstituted aryl isothiocyanates; etc. These reactive derivatives may be selected as is suitable for the kind of compound (XV) used.

The reaction is ordinarily performed in commonly-used solvents such as water, acetone, dioxane, acetonitrile, chloroform, methylene chloride, ethylene chloride, tetrahydrofuran, ethyl acetate, N,N-dimethylformamide, pyridine, etc., or in other organic solvents which do not have bad effects on the reaction. These commonly-used solvents can also be used as mixtures with water. When the compounds (XV) in this reaction are used in the forms of free acids or their salts, it is desirable to perform the reaction in the presence of ordinarily used condensing agents, e.g., N,N'-dicyclohexylcarbodiimide; N-cyclohexyl-N'-morpholinoethylcarbodiimide, N-cyclohexyl-N'-(4-diethylaminocyclohexyl)carbodiimide; N,N'-diethylcarbodiimide, N,N'-diisopropylcarbodiimide; N-

ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide; N,N'-carbonylbis(2-methylimidazole); pentamethyleneketone-N-cyclohexylimine; diphenylketone-N-cyclohexylimine; ethoxyacetylene; 1-alkoxy-1-chloroethylene; trialkylphosphite; ethyl polyphosphate; isopropyl polyphosphate; phosphorus oxychloride (phosphoryl chloride); phosphorus trichloride; thionyl chloride; oxalyl chloride; triphenylphosphine; 2-ethyl-7-hydroxybenzisooxazolium salts; 2-ethyl-5-(m-sulfophenyl)isooxazolium hydroxide internal salts; 1-(p-chlorobenzenesulfonyloxy)-6-chloro-1H-benzotriazole; or so-called Vilsmeier reagents, which are prepared by reacting N,N-dimethylformamide and thionyl chloride, phosgene, phosphorus oxychloride, etc. This reaction can also be performed in the presence of inorganic or organic salts, such as alkali metal hydrogencarbonates, tri(lower)alkylamines, pyridine, N-(lower)alkylmorpholines, N,N-di(lower)alkylbenzylamines, etc. The reaction temperature is not particularly limited, but ordinarily it is performed while cooling or heating.

#### Manufacturing Method (4)-1:

Compounds (XVII) or their salts can be manufactured by reacting compounds (IV) or their salts with compounds (V) or their salts. The reaction is ordinarily performed in commonly-used solvents such as water, alcohols (e.g., methanol, ethanol, isopropyl alcohol, etc.), tetrahydrofuran, dioxane, chloroform, methylene chloride, N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, etc., or other organic solvents which do not have bad effects on the reaction. The reaction temperature is not particularly limited, but ordinarily it is performed while cooling or heating. It is desirable to perform this reaction in the presence of an inorganic or organic acid (e.g., formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid, etc.).

#### Manufacturing Method (4)-2:

Compounds (Id) or their salts can be manufactured by performing a reduction reaction on compounds (XVII) or their salts. Since this reduction can be performed in the same manner as in Manufacturing Method (1)-2 mentioned above, the reagents used in this reaction and

the reaction conditions (solvent, reaction temperature, etc.) can be the same ones explained in Manufacturing Method (1)-2.

#### Manufacturing Method (5):

Compounds (Ie) or their salts can be manufactured by reacting compounds (II) or their reactive derivatives or salts with compounds (VI) or their reactive derivatives in the carboxyl group or their salts. Suitable reactive derivatives of compounds (II) are silyl derivatives obtained by reacting compounds (II) and bis(trimethylsilyl)acetamide, mono(trimethylsilyl)acetamides [e.g., N-(trimethylsilyl)acetamide], bis(trimethylsilyl)urea, etc.; one can also use derivatives obtained by reacting compounds (I) and phosphorus trichloride or phosgene. Suitable examples of the reactive derivatives of compounds (VI) in the carboxyl group are acid halides, acid anhydrides, active amides, active esters, etc. Suitable examples of the aforementioned reactive derivatives are acid chlorides, acid amides; mixed acid anhydrides with acids such as substituted phosphoric acids (e.g., dialkylphosphoric acids, phenylphosphoric acid, diphenylphosphoric acid, dibenzylphosphoric acid, halogenated phosphoric acids, etc.), dialkylphosphorous acids, sulfurous acid, thiosulfuric acid, sulfuric acid, sulfonic acids (e.g., methanesulfonic acid, etc.), aliphatic carboxylic acids (e.g., acetic acid, propionic acid, butyric acid, isobutyric acid, pivalic acid, valeric acid, isovaleric acid, 2-ethylbutyric acid, or trichloroacetic acid, etc.) or aromatic carboxylic acids (e.g., benzoic acid, etc.), etc.; symmetrical acid anhydrides; active amides with imidazole, 1-hydroxy-1H-benzotriazole, 4-substituted imidazoles, dimethylpyrazole, triazole, or tetrazole; or active esters (e.g., cyanomethyl ester, methoxymethyl ester, dimethyliminomethyl [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N+=CH-] esters, vinyl esters, propargyl esters, p-nitrophenyl esters, 2,4-dinitrophenyl esters, trichlorophenyl esters, pentachlorophenyl esters, mesylphenyl esters, phenylazophenyl esters, phenylthio esters, p-nitrophenylthio esters, p-cresylthio esters, carboxymethylthio esters, pyranthyl esters, pyridyl esters, piperidyl esters, 8-quinolylthio esters, etc.), or esters with N-hydroxy compounds (e.g., N,N-

dimethylhydroxylamine, 1-hydroxy-2-(1H)-pyridone, N-hydroxysuccinimide, N-hydroxyphthalimide, 1-hydroxy-1H-benzotriazole, etc.); etc. These reactive derivatives may be selected as is suitable for the kind of compound (VI) used.

The reaction is ordinarily performed in commonly-used solvents such as water, alcohols (e.g., methanol, ethanol, etc.), acetone, dioxane, acetonitrile, chloroform, methylene chloride, ethylene chloride, tetrahydrofuran, ethyl acetate, N,N-dimethylformamide, pyridine, etc., or other organic solvents which do not have bad effects on the reaction. These commonly-used solvents can also be used as mixtures with water. When the compounds (VI) in this reaction are used in the forms of free acids or their salts, it is desirable to perform the reaction in the presence of ordinarily used condensing agents, e.g., N,N'-dicyclohexylcarbodiimide; N-cyclohexyl-N'-morpholinoethylcarbodiimide, N-cyclohexyl-N'-(4-diethylaminocyclohexyl)carbodiimide; N,N'-diethylcarbodiimide, N,N'-diisopropylcarbodiimide; N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide; N,N'-carbonylbis(2-methylimidazole); pentamethyleneketone-N-cyclohexylimine; diphenylketone-N-cyclohexylimine; ethoxyacetylene; 1-alkoxy-1-chloroethylene; trialkylphosphite; ethyl polyphosphate; isopropyl polyphosphate; phosphorus oxychloride (phosphoryl chloride); phosphorus trichloride; thionyl chloride; oxalyl chloride; lower alkyl haloformates (e.g., ethyl chloroformate, isopropyl chloroformate, etc.); triphenylphosphine; 2-ethyl-7-hydroxybenzisoxazolium salts; 2-ethyl-5-(m-sulfophenyl)isoxazolium hydroxide internal salts; 1-(p-chlorobenzenesulfonyloxy)-6-chloro-1H-benzotriazole; or so-called Vilsmeier reagents, which are prepared by reacting N,N-dimethylformamide and thionyl chloride, phosphene, phosphorus oxychloride, etc. This reaction can also be performed in the presence of inorganic or organic salts, such as alkali metal hydrogencarbonates, tri(lower)alkylamines, pyridine, N-(lower)alkylmorpholines, N,N-di(lower)alkylbenzylamines, etc. The reaction temperature is not particularly limited, but ordinarily it is performed while cooling or heating.

Manufacturing Method (6):

Compounds (1g) or their salts can be manufactured by a performing an elimination reaction of the carboxyl protective groups of compounds (1f) or their salts. This reaction can be performed by ordinarily used methods such as hydrolysis, reduction, etc. It is desirable to perform this hydrolysis in the presence of a base or an acid, including Lewis acids. Suitable bases include inorganic and organic bases, such as alkali metals (e.g., sodium, potassium, etc.) or alkaline earth metals (e.g., magnesium, calcium, etc.), their hydroxides, carbonates, or hydrogencarbonates, trialkylamines (e.g., trimethylamine, triethylamine, etc.), picoline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonene-5, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecene-7, etc. Suitable acids include organic acids (e.g., formic acid, acetic acid, propionic acid, trichloroacetic acid, trifluoroacetic acid, etc.) and inorganic acids (e.g., hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, hydrogen chloride, hydrogen bromide, etc.). Elimination using Lewis acids, such as trihaloacetic acids (e.g., trichloroacetic acid, trifluoroacetic acid, etc.) should be performed in the presence of a cation scavenger (e.g., anisole, phenol, etc.). The reaction is ordinarily performed in commonly-used solvents such as water, alcohols (e.g., methanol, ethanol, etc.), methylene chloride, tetrahydrofuran, etc., or in mixtures of them, or in other organic solvents which do not have bad effects on the reaction. Liquid bases or acids can also be used as solvents. The reaction temperature is not particularly limited, but ordinarily it is performed while cooling or heating. Suitable reducing agents used in the chemical reduction are combinations of metals (e.g., tin, zinc, iron, etc.) or metal compounds (e.g., chromium chloride, chromium acetate, etc.) and organic or inorganic acids (e.g., formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid, etc.). Suitable catalysts used in the catalytic reduction are platinum catalysts [e.g., platinum plates, platinum foam, platinum black, colloidal platinum, platinum oxide, platinum wire, etc.), palladium catalysts, (e.g., palladium foam, palladium black, palladium oxide, palladium carbon, colloidal palladium, palladium/barium

sulfate, palladium/barium carbonate, etc.], nickel catalysts (e.g., reduced nickel, nickel oxide, Raney nickel, etc.), cobalt catalysts (e.g., reduced cobalt, Raney cobalt, etc.), iron catalysts (e.g., reduced iron, Raney iron, etc.), and copper catalysts (e.g., reduced copper, Raney copper, Ullmann copper, etc.). This reaction is ordinarily performed in commonly-used solvents such as water, methanol, ethanol, propanol, N,N-dimethylformamide, etc., or in mixtures of them, etc. Moreover, when the aforementioned acids used in the chemical reduction are liquids, they can also be used as solvents, and as suitable solvents for use in the catalytic reduction, one can also use the aforementioned solvents, other ordinarily-used solvents, e.g., diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, alcohols (e.g., methanol, ethanol, etc.), or mixtures of them. The reaction temperature of this reduction is not particularly limited, but ordinarily it is performed while cooling or heating.

#### Manufacturing Method (7)-1:

Compounds (XXIII) or their salts can be manufactured by reacting compounds (XXI) or their salts with compounds (XXII) or their salts. This reaction is ordinarily performed in commonly-used solvents such as water, alcohols (e.g., methanol, ethanol, isopropyl alcohol, etc.), tetrahydrofuran, dioxane, chloroform, methylene chloride, N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, etc., or in other organic solvents which do not have bad effects on the reaction, etc. The reaction temperature is not particularly limited, but ordinarily it is performed while cooling or heating. It is desirable to perform this reaction in the presence of an inorganic or organic acid (e.g., formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid, etc.).

#### Manufacturing Method (7)-2:

Compounds (Ih) or their salts can be manufactured by performing a reduction reaction on compounds (XXIII) or their salts. Since this reduction can be performed in the same manner as in the aforementioned Manufacturing Method (1)-2, the reagents and reaction conditions (e.g., solvent, reaction temperature, etc.) used can be the same ones as those explained in Manufacturing

Method (1)-2. When the target compounds obtained in Manufacturing Examples (1)-(7) are in the free form, they can be converted to pharmaceutically approved salts by commonly used methods.

Manufacturing Method (A)-1:

Compounds (XVIII) or their salts can be manufactured by reacting compounds (VII) or their salts with compounds (V) or their salts. The reaction is ordinarily performed in commonly-used solvents such as water, alcohols (e.g., methanol, ethanol, isopropyl alcohol, etc.), tetrahydrofuran, dioxane, chloroform, methylene chloride, N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, etc., or in other organic solvents which do not have bad effects on the reaction, etc. Among these solvents, hydrophilic solvents can be used as mixtures with water. The reaction temperature is not particularly limited, but ordinarily it is performed while cooling or heating. It is desirable to perform this reaction in the presence of an inorganic or organic acid (e.g., formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid, etc.).

Manufacturing Method (A)-2:

Compounds (IIa) or their salts can be manufactured by performing a reduction reaction on compounds (XVIII) or their salts. Since this reduction can be performed in the same manner as in the aforementioned Manufacturing Method (1)-2, the reagents and reaction conditions (e.g., solvent, reaction temperature, etc.) used can be the same ones as those explained in Manufacturing Method (1)-2.

Manufacturing Method (B):

Compounds (IXa) or their salts can be manufactured by performing an acylation reaction on compounds (VIII) or their salts. Since this acylation can be performed in the same manner as in the aforementioned Manufacturing Method (3), the reagents and reaction conditions (e.g., solvent, reaction temperature, etc.) used can be the same ones as those explained in Manufacturing Method (3).

Manufacturing Method (C):



Compounds (Xa) or their salts can be manufactured by performing an acylation reaction on compounds (IX) or their salts. Since this reduction can be performed in the same manner as in the aforementioned Manufacturing Method (1)-2, the reagents and reaction conditions (e.g., solvent, reaction temperature, etc.) used can be the same ones as those explained in Manufacturing Method (1)-2.

Manufacturing Method (D)-1:

Compounds (XIX) or their salts can be manufactured by reacting compounds (X) or their salts with compounds (XI) or their salts. The reaction is ordinarily performed in commonly-used solvents such as water, alcohols (e.g., methanol, ethanol, isopropyl alcohol, etc.), tetrahydrofuran, dioxane, chloroform, methylene chloride, N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, etc., or in other organic solvents which do not have bad effects on the reaction, etc. Among these solvents, hydrophilic solvents can be used as mixtures with water. The reaction temperature is not particularly limited, but ordinarily it is performed while cooling or heating. It is desirable to perform this reaction in the presence of an inorganic or organic acid (e.g., formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid, etc.).

Manufacturing Method (E):

Compounds (XIIIa) or their salts can be manufactured by performing an acylation reaction on compounds (XII) or their salts. Since this acylation can be performed in the same manner as in the aforementioned Manufacturing Method (3), the reagents and reaction conditions (e.g., solvent, reaction temperature, etc.) used can be the same ones as those explained in Manufacturing Method (3).

Manufacturing Method (F):

Compounds (III) or their salts can be manufactured by performing an oxidation reaction on compounds (XIII) or their salts. The oxidation can be performed by the commonly-used method of oxidizing primary alcohols to aldehydes. Suitable oxidants are combinations of dimethylformamide and dimethylformamide with oxalyl

chloride, the combination of pyridine and chromium trioxide, pyridinium chlorochromate, pyridinium bichromate, oxygen acids, e.g., periodates (e.g., sodium periodate), peracids, e.g., perbenzoic acid (e.g., perbenzoic acid, m-chloroperbenzoic acid, etc.), etc. The reaction is ordinarily performed in commonly-used solvents such as water, alcohols (e.g., methanol, ethanol, isopropyl alcohol, etc.), tetrahydrofuran, dioxane, dichloromethane, chloroform, dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, etc., or in other organic solvents which do not have bad effects on the reaction, etc. Among these solvents, hydrophilic solvents can be used as mixtures with water. The reaction temperature is not particularly limited, but ordinarily it is performed while cooling or heating.

#### Manufacturing Method (G)-1:

Compounds (XX) or their salts can be manufactured by reacting compounds (XIV) or their salts with compounds (XI) or their salts. The reaction is ordinarily performed in commonly-used solvents such as water, alcohols (e.g., methanol, ethanol, isopropyl alcohol, etc.), tetrahydrofuran, dioxane, chloroform, methylene chloride, N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, etc., or in other organic solvents which do not have bad effects on the reaction, etc. Among these solvents, hydrophilic solvents can be used as mixtures with water. The reaction temperature is not particularly limited, but ordinarily it is performed while cooling or heating. It is desirable to perform this reaction in the presence of an inorganic or organic acid (e.g., formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid, etc.).

#### Manufacturing Method (G)-2:

Compounds (IIb) or their salts can be manufactured by performing a reduction reaction on compounds (XX) or their salts. Since this reduction can be performed in the same manner as in the aforementioned Manufacturing Method (1)-2, the reagents and reaction conditions (e.g., solvent, reaction temperature, etc.) used can be the same ones as those explained in Manufacturing Method (1)-2. Examples of desirable salts of the target compounds, raw material compounds, and their reactive

derivatives of Manufacturing Methods (1)-(7) and (A)-(G) may be those of compound (I). The target compounds (I) and the pharmaceutically approved salts of this invention are substances which have anti-thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) activities and thromboxane A<sub>2</sub> synthase inhibiting activities. Several biological test results of these target compounds (I) are explained below.

#### Test Compounds

4-[N-[(2S)-2-(4-(Chlorophenylsulfonylamino)-3-methylbutyl)]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl]benzoic acid

[Referred to below as "Test Compound (1)"]

4-[N-[(2S, 3S)-2-(4-(Chlorophenylsulfonylamino)-3-methylpentyl)]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl]benzoic acid

[Referred to below as "Test Compound (2)"]

#### Test 1

Activity of inhibiting the production of malondialdehyde (MDA)

(a) Test method: Whole rabbit blood was subjected to an anticoagulation treatment with 1/10 volume of 3.8% (w/v) trisodium citrate. After centrifuging at 100 rpm for 20 minutes, the platelet-rich plasma (PRP) was collected. The platelets in the PRP were washed with a 1% (w/v) ammonium oxalate/0.02% saponin mixed solution and suspended in 5 mM phosphate-buffered-saline solution (PBS) so that the final concentration was  $2 \times 10^9$ /ml. The platelet suspension (900 ml) was preincubated for 5 minutes at 37°C with a solvent as various concentrations of test compounds or controls. The reaction was started by adding 2.5 mM arachidonic acid. After 3 minutes, 1 ml thiobarbituric acid (TBA) reagent was added, and the result was thoroughly mixed. Boiling was performed for 10 minutes, followed by centrifuging at 3000 rpm for 10 minutes. The supernatant was measured at 532 nm using a spectrophotometer. The IC<sub>25</sub> (concentration at which MDA production was 25% suppressed) was calculated from the graph. Malondialdehyde (MDA) is produced at the same time as the TXA<sub>2</sub> synthesis. Therefore, the suppression of the production of MDA shows the suppression of the TXA<sub>2</sub>.

(b) Test results:

IC<sub>25</sub> of test compound (1):  $1.7 \times 10^8$  [sic] (M)

## Test 2

### Inhibition of TXA<sub>2</sub> synthase

(a) Test method: Whole human blood was taken from healthy male volunteers and subjected to an anticoagulation treatment with 1/10 volume of 3.8% (w/v) trisodium citrate. The citrate-added whole blood (0.45 ml) was preincubated for 10 minutes at 37°C with a solvent as 5 ml of various concentrations of test compounds or controls. The reaction was started by adding a  $2 \times 10^2$  M CaCl<sub>2</sub>/400 U/ml thrombin mixed solution, and incubation was performed at 37°C for 1 hour. After the incubation, the reaction mixture was centrifuged for 5 minutes at 10,000 rpm. The TXB<sub>2</sub> in the supernatant was measured by radioimmunoassay. The IC<sub>50</sub> (concentration at which TXB<sub>2</sub> production was 50% inhibited) was calculated from the graph.

(b) Test results: 3.5

IC<sub>25</sub> of test compound (2):  $1.7 \times 10^{-7}$  (M)

The target compounds (I) or their pharmaceutically approved salts can be administered in the commonly-used forms of drug compositions, such as ordinary capsules, microcapsules, tablets, granules, powders, troches, syrups, aerosols, inhalants, solutions, injectable liquids, eyedrops, nose drops, suspensions, emulsions, suppositories, unguents, etc. The drug compositions of this invention can contain various organic or inorganic support substances which are commonly used in drugs, e.g., excipients, e.g., sucrose, starch, mannitol, sorbitol, galactose, glucose, cellulose, talc, calcium phosphate, calcium carbonate; binders, e.g., cellulose, methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, polypropyl pyrrolidone, gelatine, gum Arabic, polyethylene glycol, sucrose, starch, etc.; disintegrating agents, e.g., starch, carboxymethyl cellulose, calcium salts of carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl starch, glycol-starch sodium, sodium hydrogencarbonate, calcium phosphate, calcium citrate, etc.; lubricants, e.g., magnesium stearate, talc, sodium lauryl sulfate, etc.; aromatic agents, e.g., citric acid, menthol, glycine, orange powder, etc.; preservatives, e.g., sodium benzoate, sodium hydrogensulfite, methyl paraben, propyl paraben, etc.; stabilizers, e.g., citric acid, sodium citrate, acetic acid, etc.; suspending agents

and dispersants, e.g., methyl cellulose, polyvinyl pyrrolidone, aluminum stearate, etc.; aqueous diluents, such as water; and base waxes, e.g., cacao butter, polyethylene glycol, white Vaseline, etc. The effective ingredients may ordinarily be administered at unit doses of 0.01 mg/kg to 50 mg/kg, from 1 to 4 times a day. However, these doses may be adjusted according to the ages and body weights of the patients and the conditions or methods of administration. This invention will be explained in more detail below by giving manufacturing and working examples.

#### Manufacturing Example 1

Acetic acid (7.0 ml) was added in several parts at 0°C to a methanol solution (130 ml) of 3-pyridylmethylamine (8.08 g) and 4-methylformyl benzoate (12.02 g). Sodium borocyanohydride (2.44 g) was added in several parts at 0°C, and the mixture was stored at room temperature for 4.5 hours. The methanol was distilled off and the residue was made alkaline with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, after which chloroform extraction was performed. The extract was washed with a solution of sodium chloride and then dried. The solvent was distilled off, and the residue was subjected to silica-gel chromatography. Ethyl acetate extraction was performed, and methyl 4-[N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (13.81 g) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 3.81 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.91 (3H, s), 7.27 (1H, dd, J=4, 8Hz), 7.43 (2H, d, J=8Hz), 7.71 (1H, m), 8.02 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (1H, m), 8.58 (1H, d, J=0.5Hz)

#### Manufacturing Example 2

(1) 4-Chlorobenzenesulfonyl chloride (2.47 g) was added at room temperature to a methylene chloride solution (10 ml) of 2-phenyl-2-aminoacetonitrile hydrochloride (1.97 g) and pyridine (3 ml), while stirring. The mixture was stirred for 6.5 hours at room temperature. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and extraction was performed with methylene chloride. The extract was washed with a solution of sodium chloride and then dried. The solvent was distilled off, and the residue was subjected to silica-gel chromatography.

Ethyl acetate/hexane (1:1) extraction was performed, and 2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-phenylacetonitrile (3.13 g) was obtained.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 5.91 (1H, d, J=9Hz), 7.40 (5H, s), 7.71 (2H, d, J=8Hz), 7.87 (2H, d, J=8Hz), 9.44 (1H, d, J=9Hz)

The following compound was obtained in the same manner as in Manufacturing Example 2-(1):

(2) 2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-(4-biphenyl)acetonitrile

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 5.98 (1H, d, J=10Hz), 7.33-8.0 (13H, m), 9.48 (1H, d, J=10Hz)

#### Manufacturing Example 3

(1) A tetrahydrofuran solution (10 ml) of 2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-(-biphenyl)acetonitrile (1.284 g) was added to a suspension of aluminum lithium hydroxide (143 mg) in tetrahydrofuran (20 ml), while stirring, in a nitrogen atmosphere at 0°C. The mixture was refluxed for 4 hours. After cooling, anhydrous sodium sulfate was added to the reaction mixture and this mixture was filtered. The filtrate was subjected to an evaporation operation, and the residue was purified by silica-gel chromatography.

Methanol/methylene chloride (1:20) extraction was performed, and 2-(4-biphenyl)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)ethylamine (660 g) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.23-3.23 (4H, m), 4.38 (1H, t, J=6Hz), 6.95-7.90 (13H, m)

The following compound was obtained in the same manner as in Manufacturing Example 3-(1):

(2) 2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-phenylethylamine

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.89 (1H, dd, J=13, 6Hz), 3.06 (1H, dd, J=13, 5Hz), 4.31 (1H, dd, J=6, 5Hz), 7.01-7.12 (2H, m), 7.14-7.23 (3H, m), 7.28 (2H, d, J=9Hz), 7.57 (2H, d, J=9Hz)

#### Manufacturing Example 4

(1) Acetic acid (0.09 ml) and then sodium borocyanohydride (60 mg) were added to a mixture of 2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-phenylethylamine (278 mg) and 3-pyridine carbaldehyde (96 mg) in methanol (5 ml) while stirring, at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The methanol was

distilled off and the residue was made alkaline with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, after which chloroform extraction was performed. The extract was washed with water and a sodium chloride solution and then dried. The solvent was distilled off, and the residue was subjected to silica-gel chromatography. Ethyl acetate/hexane (1:1) extraction was performed, and N-(3-pyridylmethyl)-2-phenyl-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)ethylamine (307 g) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.72-2.95 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.47 (1H, t, J=7Hz), 7.00-7.38 (8H, m), 7.47-7.72 (3H, m), 8.42-8.63 (2H, m)

The following compound was obtained in the same manner as in Manufacturing Example 4-(1):

(2) N-(3-pyridylmethyl)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-(4-biphenilyl)ethylamine  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.89 (2H, m), 3.77 (2H, s), 4.50 (1H, t, J=6Hz), 7.06-7.75 (16H, m), 8.53 (2H, br s)

#### Manufacturing Example 5

4-Chlorobenzenesulfonyl (16.34 g) was added to a methylene chloride solution (80 ml) of (2S, 3S)-2-amino-3-methyl-1-pentanol (9.36 g) and (11.8 ml) triethylamine and stirred at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 14 hours. The reaction mixture was washed with a saturated aqueous solution of ammonium chloride, a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, and a sodium chloride solution and then dried. The solvent was distilled off, and the crystalline residue was recrystallized from ethyl acetate/hexane. (2S, 3S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methyl-1-pentanol (21.16 g) was obtained.

[α]<sub>D</sub> = -12.5° (c=1.04, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.68-1.15 (7H, m), 1.23-1.65 (2H, s), 2.05 (1H, b s), 3.15 (1H, m), 3.55 (1H, dd, J=12, 4Hz), 3.62 (1H, dd, J=12, 5Hz), 5.21 (1H, d, J=8Hz), 7.49 (2H, d, J=8Hz), 7.85 (2H, d, J=8Hz)

#### Manufacturing Example 6

A methylene chloride solution (200 ml) of (2S, 3S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methyl-1-pentanol (21.15 g) was dropped into a suspension of pyridinium chlorochromate (55.1 g) and molecular sieve 4A (21 g)

in methylene chloride (120 ml) while stirring, at 0°C; the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Ether (600 ml) was added, and the supernatant was decanted. The undissolved residue was washed with ether. The organic solutions were combined and subjected to Florisil column chromatography. The solvent was distilled off and the residue was recrystallized from methanol/water; (2S, 3S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methyl-1-pentanol (16.0 g) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.68-1.04 (6H, m), 1.12-1.54 (2H, m), 2.00 (1H, m), 3.88 (1H, dd, J=8, 4Hz), 5.44 (1H, d, J=8Hz), 7.48 (2H, d, J=8Hz), 7.79 (2H, d, J=8Hz), 9.49 (1H, s)

#### Manufacturing Example 7

Sodium borocyanohydride (18.65 g) was divided into several parts and added to a mixture of methyl 4-aminomethylbenzoate hydrochloride (56.8 g), 3-pyridine carbaldehyde (26.6 ml), triethylamine (39.4 ml), and acetic acid (18 ml) in methanol (400 ml) at 0°C; the mixture was stirred for 13 minutes at room temperature. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, and chloroform extraction was performed. The extract was washed with water and a sodium chloride solution and then dried. The solvent was distilled off, and the crystalline residue was recrystallized from methanol. Methyl 4-[N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate hydrochloride (47.60 g) was obtained.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 3.88 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.28 (2H, s), 7.47 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.75 (2H, d, J=8Hz), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.01 (1H, m), 8.60 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.74 (1H, d, J=1Hz)

#### Working Example 1

(1) Acetic acid (0.65 ml) and then sodium borocyanohydride (0.43 g) were added to a mixture of 2-tert-butoxycarbonylamino-4-methylthiobutanal (1.52) and methyl 4-[N-(3-pyridylmethyyl)aminomethyl] benzoate (1.66 g) in methanol (30 ml) at 0°C, while stirring; the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The methanol was distilled off, the residue was made alkaline with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, and chloroform



extraction was performed. The extract was washed with water and a sodium chloride solution and then dried. The solvent was distilled off, and the residue was subjected to silica-gel chromatography. Extraction was performed with ethyl acetate/hexane (1:1) and methyl 4-[N-(2-tert-butoxycarbonylamino-4-methylthiobutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (1.50 g) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.47 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.80 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.35-2.60 (4H, m), 3.57 (1H, d, J=15Hz), 3.71 (1H, d, J=15Hz), 3.95 (1H, m), 4.31 (1H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=8Hz), 7.86 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.46-8.62 (2H, m)

The following compounds were obtained in the same manner as in Working Example 1-(1):

(2) Methyl 4-[N-((2R)-2-tert-butoxycarbonylamino-4-methylthiobutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.47 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.80 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.35-2.60 (4H, m), 3.57 (1H, d, J=15Hz), 3.71 (1H, d, J=15Hz), 3.95 (1H, m), 4.31 (1H, m), 7.28-7.38 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=8Hz), 7.83 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.50-8.61 (2H, m)

(3) Methyl 4-[N-((2S)-2-tert-butoxycarbonylamino-4-methylthiobutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.47 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.80 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.35-2.60 (4H, m), 3.56 (1H, d, J=15Hz), 3.58 (1H, d, J=15Hz), 3.69 (1H, d, J=15Hz), 3.71 (1H, d, J=15Hz), 3.92 (3H, s), 3.95 (1H, m), 4.31 (1H, m), 7.24-7.34 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.76 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.46-8.62 (2H, m)

(4) Methyl 4-[N-((2S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-methylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.67 (3H, d, J=7Hz), 0.87 (3H, d, J=7Hz), 1.50 (9H, s), 1.76 (1H, m), 2.20-2.55 (2H, m), 3.40-3.60 (4H, br d), 3.64-3.86 (3H, m), 3.92 (3H, s), 4.20 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8Hz), 7.81 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, m)

(5) Methyl 6-[N-(2-tert-butoxycarbonylamino)propyl]-N-(3-pyridylmethyl)amino] hexanoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.12 (3H, d, J=7Hz), 1.19-1.68 (6H, m), 1.46 (9H, s), 2.22-2.58 (6H, m), 3.42-3.85 (3H, m), 3.68 (3H, s), 4.57 (1H, br s), 7.26 (1H, m), 7.70 (1H, m), 8.52 (2H, br s)

(6) Methyl 4-[N-(2-tert-butoxycarbonylamino-3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.06 (3H, d, J=7Hz), 1.49 (9H, s), 2.31 (1H, dd, J=13, 7Hz), 2.42 (1H, dd, J=13, 8Hz), 3.53 (1H, d, J=14Hz), 3.55 (1H, d, J=14Hz), 3.66 (1H, d, J=14Hz), 3.68 (1H, d, J=14Hz), 3.88 (1H, br s), 3.92 (3H, s), 4.32 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.72 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, m)

(7) Methyl 4-[N-((2S, 3S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-methylpentyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.73-1.04 (7H, m), 1.10-1.34 (1H, m), 1.37-1.63 (10H, m), 2.33 (1H, dd, J=13, 9Hz), 2.46 (1H, dd, J=13, 5Hz), 3.48 (2H, d, J=14Hz), 3.66-4.00 (6H, m), 7.30 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.81 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, m)

(8) Methyl 4-[N-(2-tert-butoxycarbonylamino-3-methylpentyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.75-1.05 (7H, m), 1.05-1.35 (1H, m), 1.35-1.51 (10H, m), 2.25-2.55 (2H, m), 3.40-4.00 (8H, m), 4.27 (1H, br), 7.31 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.83 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.47-8.60 (2H, m)

(9) Methyl 4-[N-(2-tert-butoxycarbonylamino-4-methylpentyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.88 (3H, d, J=7Hz), 0.89 (3H, d, J=7Hz), 0.98-1.34 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.52 (1H, m), 2.35 (2H, d, J=7Hz), 3.52 (1H, d, J=14Hz), 3.54 (1H, d, J=14Hz), 3.73 (2H, d, J=14Hz), 3.83-4.03 (4H, m), 4.12 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8Hz), 7.80 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, br)

(10) Methyl 4-[N-((2S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-methylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.67 (3H, d, J=7Hz), 0.87 (3H, d, J=7Hz), 1.50 (9H, s), 1.77 (1H, m), 2.34 (1H, dd, J=13, 9Hz), 2.45 (1H, dd, J=13, 5Hz), 3.53 (2H, d, J=14Hz), 3.66-3.85 (3H, m), 3.92 (3H, s), 4.20 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.82 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, m)

(11) Methyl 4-[N-(1-tert-butoxycarbonyl-3-piperidyl)methyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.78-1.04 (1H, m), 1.25-1.6 (11H, m), 1.68-1.93 (2H, m), 1.97-2.17 (1H, m), 2.25 (2H, m), 2.52-2.75 (1H, m), 3.31-3.82 (5H, m), 3.91 (3H, s),

4.19 (9H, m), 7.30 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8Hz), 7.74 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, m)

(12) Methyl 4-[N-(1-tert-butoxycarbonyl-2-piperidyl)methyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.89 (1H, m), 1.10-1.83 (15H, m), 1.93-2.70 (3H, m), 3.47-4.05 (8H, m), 7.28 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8Hz), 7.77 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, m)

(13) Methyl 4-[N-((2S)-2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenylethyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.44 (9H, s), 2.68 (2H, d, J=7Hz), 3.54 (1H, d, J=14Hz), 3.58 (1H, d, J=14Hz), 3.71 (1H, d, J=14Hz), 3.74 (1H, d, J=14Hz), 3.92 (3H, s), 4.90 (2H, m), 7.07-7.53 (8H, m), 7.60 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (2H, br)

(14) Methyl 6-[N-((2R)-2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenylethyl)-N-(3-pyridylmethyl)amino] hexanoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.05-1.67 (15H, m), 2.27 (2H, t, J=7Hz), 2.50 (2H, m), 2.61 (2H, br), 3.54 (1H, d, J=15Hz), 3.67 (3H, s), 3.75 (1H, d, J=15Hz), 4.71 (1H, br), 5.35 (1H, br), 7.10-7.40 (6H, m), 7.66 (1H, m), 8.50 (2H, m)

(15) Methyl 4-[N-((2R)-2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenylethyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.43 (9H, s), 2.68 (2H, d, J=7Hz), 3.54 (1H, d, J=14Hz), 3.58 (1H, d, J=14Hz), 3.72 (1H, d, J=14Hz), 3.74 (1H, d, J=14Hz), 3.90 (3H, s), 5.37 (2H, m), 7.05-7.47 (8H, m), 7.64 (1H, m), 7.97 (2H, d, J=8Hz), 8.49 (2H, br)

(16) Methyl 4-[N-[2-tert-butoxycarbonylamino-3-phenylpropyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.43 (9H, s), 2.42 (2H, m), 2.70 (2H, d, J=7Hz), 3.51 (1H, d, J=14Hz), 3.53 (1H, d, J=14Hz), 3.65 (1H, d, J=14Hz), 3.68 (1H, d, J=14Hz), 3.92 (3H, s), 4.10 (1H, m), 4.32 (1H, br), 6.95-7.50 (8H, m), 7.69 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, m)

(17) Methyl 4-[N-[3-tert-butoxycarbonylamino-3-phenylpropyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.44 (9H, s), 1.94 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.50 (2H, m), 3.34-3.58 (2H, m), 3.63-3.85 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.68 (1H, br), 6.10 (1H, br), 6.93 (2H, m), 7.11-7.23 (3H, m), 7.30 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.77 (1H, m), 8.02 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, m)

(18) Methyl 4-[N-[3-tert-butoxycarbonylamino-2-methylpropyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.83 (3H, d, J=7Hz), 1.44 (9H, s), 1.87-2.47 (3H, m), 3.00 (2H, m), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.52 (1H, d, J=14Hz), 3.70 (1H, d, J=14Hz), 3.75 (1H, d, J=14Hz), 3.92 (3H, s), 5.35 (1H, br), 7.30 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.55 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, br)

#### Working Example 2

(1) A mixture of methyl 4-[N-[2-tert-butoxycarbonylamino-4-methylthiobutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (1.48 g) and 25% hydrogen chloride/methanol (20 ml) was stirred at room temperature for 1.5 hours. The solvent was distilled off, the residue was made alkaline with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, and chloroform extraction was performed. The extract was washed with a sodium chloride solution and then dried. The solvent was distilled off, and methyl 4-[N-[2-amino-4-methylthiobutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (1.14 g) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.38-1.81 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.15-2.50 (4H, m), 2.56 (2H, t, J=8Hz), 3.14 (1H, m), 3.46 (1H, d, J=14Hz), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.73 (1H, d, J=14Hz), 3.79 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.27 (1H, dd, J=8, 4Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, dd, J=4, 1Hz), 8.60 (1H, d, J=1Hz)

The following compounds were obtained in the same manner as in Working Example 2-(1):

(2) Methyl 4-[N-[(2S)-2-amino-4-methylthiobutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.38-1.82 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.14-2.50 (4H, m), 2.56 (2H, dd, J=8, 8Hz), 3.16 (1H, m), 3.47 (1H, d, J=14Hz), 3.52 (1H, d, J=14Hz), 3.73 (1H, d, J=14Hz), 3.78 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.27 (1H, dd, J=8, 4Hz), 7.43 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.49 (1H, dd, J=4, 1Hz), 8.60 (1H, d, J=1Hz)

(3) Methyl 4-[N-[(2R)-2-amino-4-methylthiobutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.42-1.82 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.14-2.77 (6H, m), 3.20 (1H, m), 3.47 (1H, d, J=14Hz), 3.52 (1H, d, J=14Hz), 3.73 (1H, d, J=14Hz), 3.78 (1H, d,

J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.27 (1H, d, J=4, 8Hz), 7.43 (2H, d, J=8Hz), 7.66 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (1H, dd, J=1, 4Hz), 8.61 (1H, d, J=1Hz)

(4) Methyl 6-[2-aminopropyl]-N-(3-pyridylmethyl)amino] hexanoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.02 (3H, d, J=7Hz), 1.17-1.75 (6H, m), 2.05-2.72 (8H, m), 3.02 (1H, m), 3.44 (1H, d, J=14Hz), 3.66, (3H, s), 3.71 (1H, d, J=14Hz), 7.25 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.66 (1H, m), 8.49 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.54 (1H, d, J=1Hz)

(5) Methyl 4-[2-aminopropyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.00 (3H, d, J=6Hz), 1.92 (2H, br s), 2.33 (2H, m), 3.10 (1H, m), 3.46 (1H, d, J=14Hz), 3.51 (1H, d, J=14Hz), 3.69 (1H, d, J=14Hz), 3.75 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.25 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.56 (1H, d, J=1Hz)

(6) Methyl 4-[N-[(2S)-2-amino-3-methylbutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.80 (3H, d, J=7Hz), 0.88 (3H, d, J=7Hz), 1.62 (1H, m), 2.10-2.57 (4H, m), 2.79 (1H, m), 3.46 (1H, d, J=14Hz), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.71 (1H, d, J=14Hz), 3.77 (3H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.25 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.57 (1H, d, J=1Hz)

(7) Methyl 4-[N-[2-amino-4-methylpentyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.85 (3H, d, J=7Hz), 0.89 (3H, d, J=7Hz), 1.12 (2H, dd, J=7, 7Hz), 1.71 (1H, m), 2.05 (2H, br), 2.31 (1H, dd, J=13, 9Hz), 2.38 (1H, dd, J=13, 4Hz), 3.00 (1H, m), 3.43 (1H, d, J=14Hz), 3.48 (1H, d, J=14Hz), 3.74 (1H, d, J=14Hz), 3.81 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.27 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.49 (1H, dd, J=1Hz), 8.58 (1H, d, J=1Hz)

(8) Methyl 4-[N-[2-amino-3-methylbutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.70 (3H, d, J=6Hz), 0.88 (3H, d, J=6Hz), 1.61 (1H, m), 2.33 (1H, dd, J=10, 12Hz), 2.48 (1H, dd, J=12, 4Hz), 2.77 (1H, m), 3.44 (1H, d, J=14Hz), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.71 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.26 (1H, dd, J=8, 4Hz), 7.41 (2H, d,

J=8Hz), 7.65 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.49 (1H, dd, J=4, 1Hz), 8.58 (1H, d, J=1Hz)

(9) Methyl 4-[N-[3-amino-2-methylpropyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.86 (3H, d, J=7Hz), 1.60-2.00 (3H, m), 2.19 (1H, dd, J=13, 7Hz), 2.35 (1H, dd, J=13, 8Hz), 2.51 (1H, dd, J=13, 7Hz), 2.68 (1H, dd, J=13, 5Hz), 3.48 (1H, d, J=14Hz), 3.51 (1H, d, J=14Hz), 3.59 (1H, d, J=14Hz), 3.64 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.26 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.67 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.55 (1H, d, J=1Hz)

(10) Methyl 4-[N-[2-amino-3-methylpentyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.77-0.95 (6H, m), 0.95-1.54 (3H, m), 2.20-2.60 (4H, m), 2.90 (1H, m), 3.45 (1H, d, J=14Hz), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.72 (1H, d, J=14Hz), 3.77 (1H, dd J=14Hz), 3.90 (3H, s), 7.25 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.59 (1H, d, J=1Hz)

(11) Methyl 4-[N-[(2S, 3S)-2-amino-3-methylpentyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

[α]<sub>D</sub> 20 = -28.7° (c=1.01, methanol)

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 0.53-0.93 (6H, m), 0.96-1.21 (1H, m), 1.23-1.48 (2H, m), 2.01 (2H, br), 2.33 (1H, dd, J=10, 13Hz), 2.48 (1H, dd, J=13, 5Hz), 2.85 (1H, m), 3.55 (1H, d, J=14Hz), 3.59 (1H, d, J=14Hz), 3.72 (1H, d J=14Hz), 3.78 (1H, d, J=14Hz), 3.90 (3H, s), 7.26 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.40 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.56 (1H, d, J=1Hz)

(12) Methyl 4-[N-[2-aminoacetyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.06 (2H, br), 3.62 (2H, br), 3.92 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.61 (2H, s), 7.13-7.39 (3H, m), 7.46 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.43 (1H, m), 8.55 (1H, m)

(13) Methyl 4-[N-[(2S)-2-amino-2-phenylacetyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.70 (2H, br), 3.92 (2H, s), 4.15-4.60 (3H, m), 4.75-5.05 (2H, m), 6.86-7.60 (9H, m), 7.93 (2H, d, J=8Hz), 8.21 (1H, br), 8.49 (1H, br)

(14) Methyl 4-[N-[(2R)-2-amino-2-phenylacetyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.67 (2H, br), 3.91 (3H, s), 4.15-4.59 (3H, m), 4.73-5.07 (2H, m), 6.85-7.60 (9H, m), 7.93 (2H, d, J=8Hz), 8.21 (1H, br), 8.50 (1H, br)

(15) Methyl 4-[N-[3-amino-3-phenylpropyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.92 (2H, dt, J=7, 7Hz), 2.08-2.58 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.83-4.02 (4H, m), 7.11-7.33 (6H, m), 7.38 (2H, d, J=8Hz), 7.62 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.53 (1H, d, J=1Hz)

(16) Methyl 4-[N-[2-amino-3-phenylpropyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.95 (2H, br), 2.46 (3H, m), 2.73 (1H, dd, J=14, 5Hz), 3.23 (1H, m), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.55 (1H, d, J=14Hz), 3.68 (1H, d, J=14Hz), 3.73 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.07-7.46 (8H, m), 7.62 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.56 (1H, d, J=1Hz)

(17) Methyl 4-[N-[(2R)-phenylethyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.63 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.70 (1H, dd, J=13, 9Hz), 3.56 (1H, d, J=14Hz), 3.60 (1H, d, J=14Hz), 3.71 (1H, d, J=14Hz), 3.78 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 4.10 (1H, dd, J=9, 6Hz), 7.18-7.45 (8H, m), 7.56 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.47 (1H, dd, J=4, 1Hz), 8.53 (1H, d, J=1Hz)

(18) Methyl 6-[N-[(2R)-2-amino-2-phenylethyl]-N-(3-pyridylmethyl)amino] hexanoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.26 (2H, m), 1.55 (4H, m), 2.28 (2H, t, J=7Hz), 2.33-2.95 (6H, m), 3.55 (1H, d, J=14Hz), 3.66 (3H, s), 3.75 (1H, d, J=14Hz), 4.10 (1H, dd, J=9, 5Hz), 7.10-7.45 (6H, m), 7.61 (1H, m), 8.43 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.59 (1H, d, J=1Hz)

(19) Methyl 4-[N-[(2S)-2-amino-2-phenylethyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.61 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.68 (1H, dd, J=13, 9Hz), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.60 (1H, d, J=14Hz), 3.71 (1H, d, J=14Hz), 3.78 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 4.10 (1H, dd, J=9, 6Hz), 7.18-7.45 (8H, m), 7.56 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.47 (1H, dd, J=4, 1Hz), 8.52 (1H, d, J=1Hz)

(20) Methyl 4-[N-[2-piperidylmethyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.87-1.83 (6H, m), 2.17 (1H, br), 2.31-2.64 (4H, m), 3.02 (1H, m), 3.54 (1H, d, J=14Hz), 3.58

(1H, d, J=14Hz), 3.61 (1H, d, J=14Hz), 3.66 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.25 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.38 (2H, d, J=8Hz), 7.63 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.53 (1H, d, J=1Hz)

(21) Methyl 4-[N-[3-piperidylmethyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.87 (1H, m), 1.39-2.28 (7H, m), 2.48 (1H, dt, J=13, 3Hz), 3.02 (1H, br), 3.06 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.45 (1H, d, J=14Hz), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.60 (1H, d, J=14Hz), 3.65 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.26 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.66 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.55 (1H, d, J=1Hz)

### Working Example 3

(1) 4-Chlorobenzenesulfonyl (1.50 g) was added to a methylene chloride solution (20 ml) of methyl 4-[N-[2-amino-4-methylthiobutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (1.09 g) and triethylamine (1.2 ml) at room temperature, while stirring. The mixture was stirred for 6.5 hours at room temperature. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and methylene chloride extraction was performed. The extract was washed with a sodium chloride solution and then dried. The solvent was distilled off, and the residue was subjected to silica-gel chromatography. Extraction was performed with ethyl acetate/hexane (1:1), and methyl 4-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylthiobutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (880 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.43-1.87 (2H, m), 1.94 (3H, s), 2.19 (2H, t, J=7Hz), 2.51 (2H, dd, J=7, 2Hz), 3.44-3.71 (5H, m), 3.93 (3H, s), 5.41 (1H, d, J=7Hz), 7.37 (2H, d, J=8Hz), 7.40 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=9Hz), 7.79 (2H, d, J=9Hz), 7.79 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.57 (2H, m)

The following compounds were obtained in the same manner as in Working Example 3-(1):

(2) Methyl 4-[N-[2-phenylsulfonylamino-4-methylthiobutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.44-1.87 (2H, m), 1.93 (3H, s), 2.18 (2H, t, J=7Hz), 2.48 (2H, dd, J=7, 2Hz), 3.42-3.70 (5H, m), 3.93 (3H, s), 5.16 (1H, d, J=7Hz), 7.30-7.66 (6H,



m), 7.73 (1H, m), 7.85 (2H, d, J=8Hz), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, m)

(3) Methyl 4-[N-[(2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylthiobutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.41-1.89 (2H, m), 1.94 (3H, s), 2.19 (2H, t, J=7Hz), 2.50 (2H, dd, J=7, 2Hz), 3.42-3.79 (5H, m), 3.93 (3H, s), 5.40 (1H, d, J=7Hz), 7.37 (2H, d, J=8Hz), 7.37 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=9Hz), 7.76 (1H, m), 7.79 (2H, d, J=9Hz), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.57 (2H, m)

(4) Methyl 4-[N-[(2R)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylthiobutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.45-1.89 (2H, m), 1.95 (3H, s), 2.20 (2H, t, J=7Hz), 2.50 (2H, dd, J=7, 2Hz), 3.45-3.69 (5H, m), 3.93 (3H, s), 5.39 (1H, d, J=7Hz), 7.36 (2H, d, J=8Hz), 7.37 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=9Hz), 7.73 (1H, m), 7.78 (2H, d, J=9Hz), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.56 (2H, m)

(5) Methyl 4-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)propyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.00 (3H, d, J=7Hz), 2.36 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.44 (1H, dd, J=13, 8Hz), 3.32-3.53 (3H, m), 3.63 (2H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 5.07 (1H, d, J=4Hz), 7.65 (1H, m), 7.74 (2H, d, J=9Hz), 8.02 (2H, d, J=8Hz), 8.52 (2H, br s)

(6) Methyl 4-[N-[2-phenylsulfonylamino-3-methylbutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.50 (3H, d, J=7Hz), 0.56 (3H, d, J=7Hz), 2.00 (1H, m), 2.36 (1H, dd, J=13, 7Hz), 2.43 (1H, dd, J=13, 7Hz), 3.30 (1H, m), 3.39-3.63 (4H, m), 3.93 (3H, s), 4.67 (1H, d, J=6Hz), 7.24-7.60 (6H, m), 7.77 (1H, m), 7.83 (2H, d, J=7Hz), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (2H, m)

(7) Methyl 4-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylbutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.54 (3H, d, J=6Hz), 0.57 (3H, d, J=6Hz), 1.92 (1H, m), 2.45 (2H, m), 3.33 (1H, m), 3.52 (2H, d, J=14Hz), 3.64 (2H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 4.93 (1H, d, J=6Hz), 7.31-7.56 (5H, m), 7.77 (2H, d, J=8Hz), 7.81 (1H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.57 (2H, m)

(8) Methyl 4-[N-[(2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylmino)-3-methylbutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.53 (3H, d, J=7Hz), 0.57 (3H, d, J=7Hz), 1.94 (1H, m), 2.41 (1H, dd, J=14, 8Hz), 2.49 (1H, dd, J=14, 7Hz), 3.33 (1H, m), 3.53 (2H, d, J=14Hz), 3.63 (2H, d, J=14Hz), 3.92 (3H, s), 4.85 (1H, d, J=7Hz), 3.63 (2H, d, J=14Hz), 3.92 (3H, s), 4.85 (1H, d, J=7Hz), 7.30-7.56 (5H, m), 7.72-7.87 (3H, m), 8.02 (2H, d, J=8Hz), 8.56 (2H, br)

(9) Methyl 4-[N-[2-phenylsulfonylamino-4-methylpentyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.59 (3H, d, J=7Hz), 0.73 (3H, d, J=7Hz), 1.02-1.45 (3H, m), 2.42 (1H, dd, J=13, 7Hz), 2.48 (1H, dd, J=13, 7Hz), 3.34 (1H, m), 3.49 (1H, d, J=14Hz), 3.51 (1H, d, J=14Hz), 3.57 (1H, d, J=14Hz), 3.58 (1H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 4.77 (1H, d, J=6Hz), 7.25-7.60 (6H, m), 7.71 (1H, m), 7.82 (2H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.51 (2H, br)

(10) Methyl 4-[N-[2-phenylsulfonylamino-3-methylpentyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.43-1.15 (8H, m), 1.65 (1H, m), 2.41 (2H, d, J=7Hz), 3.03-3.70 (5H, m), 3.92 (3H, s), 4.87 (1H, d, J=6Hz), 7.28-7.61 (6H, m), 7.71-7.90 (3H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, m)

(11) Methyl 4-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methylpentyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 0.45-1.16 (8H, m), 1.61 (1H, m), 2.45 (2H, d, J=7Hz), 3.00-3.36 (1H, br), 3.45 (1H, d, J=14Hz), 3.48 (1H, d, J=14Hz), 3.55-3.78 (2H, m), 3.92 (3H, s), 5.07 (1H, d, J=7Hz), 7.30-7.55 (5H, m), 7.70-7.90 (3H, m), 8.02 (2H, d, J=7Hz), 8.57 (2H, m)

(12) Methyl 4-[N-[(2S, 3S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methylpentyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.54 (3H, d, J=7Hz), 0.68-1.16 (5H, m), 1.66 (1H, m), 2.43 (2H, m), 3.32-3.52 (3H, m), 3.63 (2H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 4.85 (1H, d, J=6Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.68-7.84 (3H, m), 8.03 (2H, d, J=8Hz), 8.55 (2H, m)

(13) Methyl 4-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylpentyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.62 (3H, d, J=7Hz), 0.75 (3H, d, J=7Hz), 1.00-1.45 (3H, m), 2.46 (2H, d, J=7Hz), 3.36 (1H, m), 3.51 (1H, d, J=7Hz), 3.52 (1H, d, J=7Hz), 3.63 (2H, d, J=14Hz), 3.92 (3H, s), 4.90 (1H, d, J=6Hz), 7.23-7.51 (5H, m), 7.65-7.84 (3H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, m)

(14) Methyl 4-[N-[3-phenylsulfonylamino-2-methylpropyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.80 (3H, d, J=7Hz), 1.95-2.42 (3H, m), 2.67 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.28 (2H, d, J=14Hz), 3.80 (2H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 6.20 (1H, br), 7.20-7.38 (3H, m), 7.45-7.66 (3H, m), 7.72 (1H, m), 7.80 (1H, d, J=8Hz), 7.97 (2H, d, J=8Hz), 8.52 (2H, br)

(15) Methyl 4-[N-[4-chlorophenylsulfonylamino-2-methylpropyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.80 (3H, d, J=7Hz), 1.95-2.45 (3H, m), 2.61 (1H, dd, J=13, 8Hz), 2.93 (1H, m), 3.28 (1H, d, J=14Hz), 3.30 (1H, d, J=14Hz), 3.82 (1H, d, J=14Hz), 3.83 (1H, d, J=14Hz), 3.94 (3H, s), 6.40 (1H, br), 7.23-7.40 (3H, m), 7.48 (2H, d, J=8Hz), 7.66-7.80 (3H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, m)

(16) Methyl 6-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)propyl]-N-(3-pyridylmethyl)amino] hexanoate  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.07 (3H, d, J=7Hz), 1.12-1.72 (6H, m), 2.10-2.50 (6H, m), 3.20-3.43 (2H, m), 3.60 (1H, d, J=13Hz), 3.68 (3H, s), 5.40 (1H, br s), 7.30 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.69 (1H, m), 7.79 (2H, d, J=8Hz), 8.43 (1H, br s), 8.55 (1H, br s)

(17) Methyl 4-[N-[(2S)-2-phenylsulfonylamino-2-phenylethyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.59 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.67 (1H, dd, J=13, 10Hz), 3.42 (2H, d, J=14Hz), 3.74 (1H, d, J=14Hz), 3.76 (1H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 4.46 (1H, m), 5.48 (1H, d, J=3Hz), 6.93 (2H, m), 7.00-7.43 (9H, m), 7.52 (2H, d, J=8Hz), 7.67 (1H, m), 8.02 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (2H, br)

(18) Methyl 4-[N-[(2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-phenylethyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.61 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.69 (1H, dd, J=13, 10Hz), 3.46 (2H, d, J=14Hz), 3.78 (1H, d, J=14Hz), 3.80 (1H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 4.50 (1H, m), 5.62 (1H, d, J=2Hz), 6.90 (2H, m), 7.02-7.22 (5H, m), 7.30-7.48 (5H, m), 7.68 (1H, m), 8.03 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, br s)

(19) Methyl 4-[N-[(2R)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-phenylethyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.63 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.73 (1H, dd, J=13, 10Hz), 3.51 (2H, d, J=14Hz), 3.81 (2H, d,

J=14Hz), 3.81 (1H, d, J=14Hz), 3.83 (1H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 4.50 (1H, m), 5.85 (1H, d, J=3Hz), 6.91 (2H, m), 7.03-7.25 (5H, m), 7.30-7.48 (5H, m), 7.75 (1H, m), 8.03 (2H, d, J=8Hz), 8.56 (2H, br)

(20) Methyl 4-[N-[2-phenylsulfonylamino-3-phenylpropyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.46 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.53 (1H, dd, J=13, 7Hz), 2.57 (2H, d, J=7Hz), 3.32-3.67 (5H, m), 3.93 (3H, s), 4.77 (1H, d, J=5Hz), 6.85 (2H, m), 7.15 (3H, m), 7.23-7.55 (6H, m), 7.60-7.75 (3H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.0 (2H, m)

(21) Methyl 4-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-phenylpropyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.48 (1H, dd, J=14, 7Hz), 2.50 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.62 (1H, dd, J=13, 7Hz), 2.76 (1H, dd, J=14, 6Hz), 3.35-3.73 (5H, m), 3.93 (3H, s), 4.79 (1H, d, J=5Hz), 6.81 (2H, m), 7.05-7.42 (8H, m), 7.48 (2H, d, J=8Hz), 7.68 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.55 (2H, m)

(22) Methyl 4-[N-[3-phenylsulfonylamino-3-phenylpropyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.82-2.17 (2H, m), 2.50 (2H, m), 3.52 (1H, d, J=14Hz), 3.54 (1H, d, J=14Hz), 3.62 (1H, d, J=14Hz), 3.63 (1H, d, J=14Hz), 3.94 (3H, s), 4.48 (1H, dt, J=6, 6Hz), 6.65 (2H, d, J=7Hz), 6.98-7.10 (4H, m), 7.18-7.47 (6H, m), 7.53 (2H, d, J=8Hz), 7.82 (1H, m), 8.03 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, m)

(23) Methyl 4-[N-[3-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-phenylpropyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.82-2.19 (2H, m), 2.30-2.73 (2H, m), 3.57 (2H, d, J=14Hz), 3.70 (2H, d, J=14Hz), 3.95 (3H, s), 4.50 (1H, dt, J=6, 6Hz), 6.62 (2H, d, J=7Hz), 6.90-7.23 (5H, m), 7.31-7.54 (6H, m), 7.90 (1H, m), 8.05 (2H, d, J=8Hz), 8.57 (2H, br)

(23) Methyl 4-[N-[3-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-phenylpropyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.82-2.19 (2H, m), 2.30-2.73 (2H, m), 3.57 (2H, d, J=14Hz), 3.70 (2H, d, J=14Hz), 3.95 (3H, s), 4.50 (1H, dt, J=6, 6Hz), 6.62 (2H, d, J=7Hz), 6.90-7.23 (5H, m), 7.31-7.54 (6H, m), 7.90 (1H, m), 8.05 (2H, d, J=8Hz), 8.57 (2H, br)

(24) Methyl 4-[N-[(2R)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-phenylethyl]-N-(3-pyridylmethyl)amino] hexanoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.15-1.73 (6H, m), 2.25-2.80 (6H, m), 3.51 (1H, d, J=14Hz), 3.69 (3H, s), 3.83 (1H, d, J=14Hz), 4.45 (1H, dd, J=10.5Hz), 6.12 (1H, br), 6.97-7.24 (7H, m), 7.30-7.50 (3H m), 7.73 (1H, m), 8.54 (2H, br)

(25) Methyl 4-[N-[2-(phenylsulfonylaminoacetyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] hexanoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 3.78-4.03 (5H, m), 4.33 (2H, s), 4.53 (2H, s), 5.88 (1H, br), 7.05 (2H, d, J=8Hz), 7.30 (1H, br), 7.43-7.71 (4H, m), 7.84 (2H, d, J=8Hz), 7.96 (2H, d, J=8Hz), 8.39 (1H, br), 8.58 (1H, br)

(26) Methyl 4-[N-[(2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-phenylacetyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 3.92 (3H, s), 4.16-4.51 (3H, m), 4.59 (1H, d, J=15Hz), 5.32 (1H, d, J=8Hz), 6.59 (1H, d, J=8Hz), 7.00 (2H, d, J=8Hz), 7.10-7.65 (8H, m), 7.91 (2H, d, J=8Hz), 7.92 (2H, d, J=8Hz), 8.07 (1H, br), 8.53 (1H, br)

(27) Methyl 4-[N-[(2R)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-phenylacetyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 3.92 (3H, s), 4.14-4.50 (3H, m), 4.59 (1H, d, J=15Hz), 5.32 (1H, d, J=8Hz), 6.60 (1H, d, J=8Hz), 7.00 (2H, d, J=8Hz), 7.10-7.65 (8H, m), 7.90 (2H, d, J=8Hz), 7.91 (2H, d, J=8Hz), 8.07 (1H, br), 8.53 (1H, br)

(28) Methyl 4-[N-[(1-(4-tert-butylphenylsulfonyl)-2-piperidyl)methyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.65-1.45 (14H, m), 1.63-1.81 (1H, m), 2.47-2.72 (3H, m), 3.47-3.62 (3H, m), 3.70 (1H, d, J=14Hz), 3.73 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 4.25 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.40-7.55 (4H, m), 7.72 (2H, d, J=8Hz), 7.82 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, br)

(29) Methyl 4-[N-[(1-(4-chlorophenylsulfonyl)-2-piperidyl)methyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.65-1.40 (5H, m), 1.72 (1H, m), 2.45-2.70 (3H, m), 3.44-3.79 (5H, m), 3.92 (3H, s), 4.23 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.46 (4H, d, J=8Hz), 7.69-7.88 (3H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.55 (2H, br)

(30) Methyl 4-[N-[(1-phenylsulfonyl-3-piperidyl)methyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.56-0.82 (1H, m), 1.45-2.33 (8H, m), 3.40-3.73 (5H, m), 3.83 (1H, m), 3.93 (3H, s), 7.26-7.66 (6H, m), 7.69-7.83 (3H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, br s)

(31) Methyl 4-[N-[(1-(4-chlorophenylsulfonyl)-3-piperidyl)methyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.56-0.82 (1H, m), 1.44-2.33 (8H, m), 3.43 (1H, d, J=14Hz), 3.44 (1H, d, J=14Hz), 3.52-3.74 (3H, m), 3.82 (1H, m), 3.94 (3H, s), 7.20-7.44 (3H, m), 7.49 (2H, d, J=8Hz), 7.58-7.79 (3H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.55 (2H, m)

#### Working Example 4

Acetic acid (0.04 ml) and then sodium borocyanohydride (27 mg) were added to a mixture of 3-(4-chlorophenylsulfonylamino)butanal (106 mg) and methyl 4-[N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (105 mg) in methanol (5 ml) at 0°C, while stirring. The mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The methanol was distilled off and the residue was made alkaline with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. Extraction was performed with chloroform; the extract was washed with water and a sodium chloride solution and dried. The solvent was distilled off and the residue was subjected to silica-gel chromatography. Extraction was performed with ethyl acetate/hexane (1:1), and methyl 4-[N-[3-(4-chlorophenylsulfonylamino)butyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (132 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.82 (3H, d, J=7Hz), 1.65 (2H, m), 2.55 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.68 (2H, s), 3.70 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.03 (1H, d, J=7Hz), 7.25-7.50 (5H, m), 7.68-7.85 (3H, m), 8.03 (2H, d, J=8Hz), 8.55 (2H, br)

#### Working Example 5

(1) Acetic acid (0.04 ml) and then sodium borocyanohydride (24 mg) were added to a mixture of N-(3-pyridylmethyl)-2-phenyl-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)ethylamine (144 mg) and methyl 4-formyl benzoate (60 mg) in tetrahydrofuran (20

ml)/methanol (6 ml) at 0°C, while stirring. The mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The tetrahydrofuran and methanol were distilled off and the residue was made alkaline with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. Extraction was performed with chloroform; the extract was washed with water and a sodium chloride solution and dried. The solvent was distilled off and the residue was subjected to silica-gel chromatography. Extraction was performed with ethyl acetate/hexane (1:1), and methyl 4-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-phenylethyl]-N-(3-pyridylmethyl) benzoate (136 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.52-2.80 (2H, m), 3.47 (2H, d, J=14Hz), 3.47 (2H, d, J=14Hz), 3.78 (1H, d, J=14Hz), 3.80 (1H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 4.50 (1H, m), 5.64 (1H, d, J=2Hz), 6.90 (2H, m), 7.02-7.44 (10H, m), 7.68 (1H, m), 8.03 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, br)

The following compounds were obtained in the same manner as in Working Example 5-(1):

(2) Methyl 4-[N-[2-(4-biphenyl)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)ethyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.55-2.83 (2H, m), 3.52 (2H, d, J=14Hz), 3.83 (1H, d, J=14Hz), 3.85 (1H, d, J=14Hz), 3.94 (3H, s), 4.55 (1H, br), 5.76 (1H, br s), 6.96 (2H, d, J=8Hz), 7.16 (2H, d, J=8Hz), 7.25-7.61 (12H, m), 7.72 (1H, d, J=8Hz), 8.04 (2H, d, J=8Hz), 8.58 (2H, br)

#### Working Example 6

(1) N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (228 mg) was divided into several parts and added to a mixture of a 4-[N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (283 mg), (4-chlorophenylsulfonylamino)acetic acid (276 mg), and 1-hydroxybenzotriazole (150 mg) in methylene chloride (6 ml) at room temperature, while stirring. The mixture was stirred for 22 hours at room temperature, and the precipitated produced was filtered out. The filtrate was washed with water and a sodium chloride solution and dried. The solvent was distilled off and the residue was subjected to silica-gel chromatography for purification. Extraction was performed with ethyl acetate/hexane (3:1), and methyl 4-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)acetyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (146 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 3.79-4.03 (5H, m), 4.33 (2H, s), 4.54 (2H, s), 5.88 (1H, br), 7.06 (2H, d, J=8Hz), 7.30 (1H, br), 7.41-7.60 (3H, m), 7.75 (2H, d, J=8Hz), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.49 (1H, br), 8.10 (1H, br)

The following compounds were obtained in the same manner as in Working Example 6-(1):

(2) Methyl 4-[N-[(2R)-2-tert-butoxycarbonylamino)-2-phenylacetyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.43 (9H, s), 3.92 (3H, s), 4.26-4.77 (4H, m), 5.63 (1H, d, J=8Hz), 5.93 (1H, d, J=8Hz), 6.97 (2H, d, J=8Hz), 7.08-7.50 (6H, m), 7.61 (1H, m), 7.92 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, br)

(3) Methyl 4-[N-[(2S)-2-tert-butoxycarbonylamino)-2-phenylacetyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.43 (9H, s), 3.92 (3H, s), 4.26-4.58 (3H, s), 4.65 (1H, d, J=15Hz), 5.62 (1H, d, J=8Hz), 5.95 (1H, d, J=8Hz), 6.97 (2H, d, J=8Hz), 7.10-7.60 (7H, m), 7.92 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, br)

(4) Methyl 4-[N-[(2-(tert-butoxycarbonylamino)acetyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.45 (9H, m), 3.93 (3H, s), 4.06 (2H, d, J=4Hz), 4.44 (2H, s), 4.63 (2H, s), 5.54 (1H, br), 7.18-7.40 (3H, m), 7.50 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.35-8.75 (2H, m)

#### Working Example 7

(1) A methanol solution (10 ml) of methyl 4-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylthiobutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (872 mg) and a 1N aqueous solution of sodium hydroxide (10 ml) was stirred for 3 hours at room temperature. The methanol was distilled off and the residue obtained was washed with ether. The aqueous layer was purified with Daiyaion RHP-20. Extraction was performed with methanol/water (4:1), and sodium 4-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylthiobutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (714 mg) was obtained.

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 1.26 (1H, m), 1.77-2.28 (3H, m), 1.91 (3H, s), 2.40 (2H, d, J=7Hz), 3.36-3.55 (3H, m), 3.65 (1H, d, J=14Hz), 3.69 (1H, d, J=14Hz), 7.30 (2H, d, J=8Hz), 7.40 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.55 (2H, d, J=9Hz), 7.78 (2H, d, J=9Hz), 7.80 (1H, m), 7.90 (2H, d, J=8Hz), 8.43 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.49 (1H, d, J=1Hz)



The following compounds were obtained in the same manner as in Working Example 7-(1):

(2) Sodium 4-[N-[2-phenylsulfonylamino-4-methylthiobutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 1.25 (1H, m), 1.73-2.24 (3H, m), 1.89 (3H, s), 2.35 (2H, m), 3.22-3.50 (3H, m), 3.58 (1H, d, J=14Hz), 3.62 (1H, d, J=14Hz), 7.23 (2H, d, J=8Hz), 7.37 (1H, m), 7.42-7.63 (3H, m), 7.66-7.93 (5H, m), 8.30-9.50 (2H, m)

(3) Sodium 4-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)propyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 0.89 (3H, d, J=6Hz), 2.32 (1H, dd, J=13, 8Hz), 2.45 (1H, dd, J=13, 6Hz), 3.25-3.70 (5H, m), 7.30 (2H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.53 (2H, d, J=9Hz), 7.71-7.95 (5H, m), 8.44 (2H, m)

(4) Sodium 6-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)propyl]-N-(3-pyridylmethyl)amino] hexanoate

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 0.99 (3H, d, J=7Hz), 1.12-1.70 (6H, m), 2.13 (2H, d, J=7Hz), 2.23-2.50 (4H, m), 3.18-3.70 (3H, m), 7.38 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.56 (2H, d, J=8Hz), 7.71-7.92 (3H, m), 8.42 (2H, br s)

(5) Sodium 4-[N-[3-phenylsulfonylamino-2-methylpropyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 0.88 (3H, d, J=7Hz), 1.97 (1H, m), 2.15-2.32 (2H, m), 2.40 (1H, dd, J=13, 8Hz), 3.07 (1H, dd, J=13, 5Hz), 3.43 (1H, d, J=14Hz), 3.46 (1H, d, J=14Hz), 3.55 (1H, d, J=14Hz), 3.58 (1H, d, J=14Hz), 7.29 (2H, d, J=8Hz), 7.43 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.58-8.05 (8H, m), 8.49 (2H, m)

(6) Sodium 4-[N-[3-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-methylpropyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 0.95 (3H, d, J=7Hz), 2.04 (1H, m), 2.23-2.43 (2H, m), 2.52 (1H, dd, J=13, 8Hz), 3.13 (1H, dd, J=13, 5Hz), 3.54 (1H, d, J=14Hz), 3.56 (1H, d, J=14Hz), 3.71 (1H, d, J=14Hz), 3.74 (1H, d, J=14Hz), 7.39 (2H, d, J=8Hz), 7.52 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.75 (2H, d, J=8Hz), 7.85-7.98 (3H, m), 8.03 (2H, d, J=8Hz), 8.55 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.59 (1H, d, J=1Hz)

(7) Sodium 4-[N-[3-(4-chlorophenylsulfonylamino)butyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 0.77 (3H, d, J=7Hz), 1.47 (1H, m), 1.65 (1H, m), 2.35 (2H, m), 3.20-3.44 (3H, m), 3.55 (1H, d, J=14Hz), 3.58 (1H, d, J=14Hz), 7.26 (2H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.50 (2H, d, J=8Hz), 7.70-7.83 (3H, m), 7.90 (2H, d, J=8Hz), 8.43 (2H, br)

(8) Sodium 4-[N-[3-phenylsulfonylamino-3-methylbutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 0.42 (3H, d, J=7Hz), 0.67 (3H, d, J=7Hz), 1.95 (1H, m), 2.04 (1H, dd, J=13, 5Hz), 2.48 (1H, dd, J=13, 9Hz), 3.16-3.50 (3H, m), 3.56 (2H, d, J=14Hz), 7.24 (2H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.49-7.70 (3H, m), 7.76 (1H, m), 7.85 (2H, d, J=8Hz), 7.85 (2H, d, J=8Hz), 7.89 (2H, d, J=8Hz), 8.52 (2H, m)

(9) Sodium 4-[N-[2-phenylsulfonylamino-4-methylbutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 0.53 (3H, d, J=7Hz), 0.73 (3H, d, J=7Hz), 0.94 (1H, m), 1.20-1.54 (2H, m), 2.42 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.46 (1H, d, J=14Hz), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.67 (2H, d, J=14Hz), 7.34 (2H, d, J=8Hz), 7.44 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.52-7.74 (3H, m), 7.79-7.90 (3H, m), 7.95 (2H, d, J=8Hz), 8.39-8.64 (1H, m)

(10) Sodium 4-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylpentyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 0.54 (3H, d, J=7Hz), 0.75 (3H, d, J=7Hz), 0.93 (1H, m), 1.20-1.54 (2H, m), 2.40 (1H, dd, J=13, 8Hz), 2.47 (1H, dd, J=13, 5Hz), 3.25 (1H, m), 3.49 (1H, d, J=14Hz), 3.54 (1H, d, J=14Hz), 3.67 (1H, d, J=14Hz), 3.68 (1H, d, J=14Hz), 7.34 (2H, d, J=8Hz), 7.44 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.59 (2H, d, J=8Hz), 7.75-7.90 (3H, m), 7.94 (2H, d, J=8Hz), 8.45 (2H, br d, J=5Hz), 8.52 (1H, br)

(11) Sodium 4-[N-[2-phenylsulfonylamino-3-methylpentyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 0.55-1.38 (8H, m), 1.65 (1H, m), 2.10 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.52 (1H, m), 3.10-3.70 (5H, m), 7.25 (2H, d, J=8Hz), 7.40 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.48-8.05 (8H, m), 8.42 (2H, m)

(12) Sodium 4-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methylpentyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 0.66-1.45 (8H, m), 1.73 (1H, m), 2.25 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.65 (1H, m), 3.30-3.58 (3H, m), 3.62-3.80 (2H, m), 7.38 (2H, d, J=8Hz), 7.51 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.60-7.73 (2H, m), 7.82-8.10 (5H, m), 8.53 (2H, m)

(13) Sodium 4-[N-[2-(4-biphenyl)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)ethyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD3OD, d): 2.80 (2H, d, J=7.5Hz), 3.53 (1H, d, J=14Hz), 3.56 (1H, d, J=14Hz), 3.70 (1H, d, J=14Hz), 3.73 (1H, d, J=14Hz), 4.50 (1H, t, J=7.5Hz), 6.91 (2H, d, J=8Hz), 7.08-7.67 (15H, m), 7.86 (2H, d, J=8Hz), 8.36 (2H, br s)

(14) Sodium 4-[N-[(2S)-2-phenylsulfonylamino-2-phenylethyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (DMSO-d6, d): 2.40-2.70 (2H, m), 3.20-3.75 (4H, m), 4.42 (1H, m), 6.90-8.00 (16H, m), 8.30 (1H, m), 8.42 (1H, m)

(15) Sodium 4-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-phenylethyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD3OD, d): 2.75 (2H, d, J=7Hz), 3.52 (1H, d, J=14Hz), 3.55 (1H, d, J=14Hz), 3.65 (1H, d, J=14Hz), 3.68 (1H, d, J=14Hz), 4.45 (1H, t, J=7Hz), 6.88 (2H, m), 7.02-7.38 (8H, m), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 7.59 (1H, m), 7.85 (2H, d, J=8Hz), 8.33 (2H, br)

(16) Sodium 4-[N-[(2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-phenylethyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (DMSO-d6, d): 2.44-2.80 (2H, m), 3.30-3.80 (4H, m), 4.43 (1H, m), 6.85-8.00 (15H, m), .31 (1H, m), 8.42 (1H, m)

(17) Sodium 4-[N-[(2R)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-phenylethyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD3OD, d): 2.75 (2H, d, J=7Hz), 3.52 (1H, d, J=14Hz), 3.55 (1H, d, J=14Hz), 3.65 (1H, d, J=14Hz), 3.67 (1H, d, J=14Hz), 4.45 (1H, t, J=7Hz), 6.88 (2H, m), 7.02-7.36 (8H, m), 7.49 (2H, d, J=9Hz), 7.58 (1H, m), 7.85 (2H, d, J=8Hz), 8.34 (2H, br)

(18) Sodium 6-[N-[(2R)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-phenylethyl]-N-(3-pyridylmethyl)amino] hexanoate

NMR (CD3OD, d): 0.95-1.52 (6H, m), 2.01 (2H, t, J=8Hz), 2.28 (2H, t, J=7Hz), 2.61 (2H, d, J=8Hz), 3.48 (1H, d, J=14Hz), 3.53 (1H, d, J=14Hz), 4.29 (1H, t, J=8Hz), 4.90 (2H, m), 7.03 (3H, m), 7.16-7.25 (3H, m), 7.40-7.55 (3H, m), 8.24 (2H, m)

(19) Sodium 4-[N-[3-phenylsulfonylamino-3-phenylpropyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD3OD, d): 1.92 (2H, m), 2.32 (2H, t, J=5Hz), 3.40 (2H, d, J=14Hz), 3.57 (2H, d, J=14Hz), 4.33 (1H, t, J=5Hz), 6.82 (2H, m), 6.94-7.10 (3H, m), 7.20-7.50 (6H, m), 7.60 (2H, d, J=8Hz), 7.75 (1H, m), 7.90 (2H, d, J=8Hz), 8.39 (2H, m)

(20) Sodium 4-[N-[3-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-phenylpropyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CD3OD, d): 1.92 (2H, m), 2.47 (2H, t, J=5Hz), 3.45 (2H, d, J=14Hz), 3.60 (2H, d, J=14Hz), 4.37 (1H, t, J=5Hz), 6.80 (2H, m), 6.93-7.12 (3H, m), 7.20-7.43 (5H, m), 7.50 (2H, d, J=8Hz), 7.79 (1H, m), 7.91 (2H, d, J=8Hz), 8.40 (2H, m)

(21) Sodium 4-[N-[2-phenylsulfonylamino)-3-phenylpropyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CD3OD, d): 2.18 (1H, dd, J=14, 8Hz), 2.39 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J=14, 6Hz), 3.20-3.63 (5H, m), 6.71 (2H, m), 6.92 (3H, m), 7.05-7.53 (8H, m), 7.66 (1H, m), 7.76 (2H, d, J=8Hz), 8.30 (2H, m)

(22) Sodium 4-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-phenylpropyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CD3OD, d): 2.13 (1H, dd, J=13, 9Hz), 2.52 (1H, dd, J=13, 8Hz), 2.65 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.92 (1H, dd, J=13, 4Hz), 3.36 (1H, m), 3.49-3.70 (4H, m), 6.75 (2H, m), 6.90-7.13 (3H, m), 7.17-7.50 (7H, m), 7.78-8.00 (3H, m), 8.43 (1H, br), 8.52 (1H, br)

(23) Sodium 4-[N-[(1-(4-tert-butylphenylsulfonyl)-2-piperidyl)methyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CD3OD, d): 0.73-1.35 (5H, m), 1.40 (9H, s), 1.73 (1H, m), 2.50-2.76 (3H, m), 3.51-3.78 (5H, m), 4.24 (1H, m), 7.31-7.51 (3H, m), 7.63 (2H, d, J=8Hz), 7.77 (2H, d, J=8Hz), 7.84-8.05 (3H, m), 8.46 (1H, br), 8.59 (1H, br s)

(24) Sodium 4-[N-[(1-(4-chlorophenylsulfonyl)-2-piperidyl)methyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CD3OD, d): 0.75-1.43 (5H, m), 1.74 (1H, m), 2.44-2.75 (3H, m), 3.50-3.85 (5H, m), 4.26 (1H, m), 7.33-7.53 (3H, m), 7.61 (2H, d, J=8Hz), 7.76-8.06 (5H, m), 8.46 (1H, br s), 8.62 (1H, br s)

(25) Sodium 4-[N-[(1-phenylsulfonyl)-3-piperidyl)methyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CD3OD, d): 0.64-0.72 (1H, m), 1.48-2.40 (8H, m), 3.30-3.99 (6H, m), 7.35 (2H, d, J=8Hz), 7.49 (1H, dd,

J=8, 5Hz), 7.59-7.79 (5H, m), 7.87-8.03 (3H, m), 8.48 (1H, m), 8.56 (1H, m)

(26) Sodium 4-[N-(1-(4-chlorophenylsulfonyl-3-piperidyl)methyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 0.67-0.93 (1H, m), 1.43-2.42 (8H, m), 3.30-3.94 (6H, m), 7.37 (2H, d, J=8Hz), 7.48 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.61-7.75 (4H, m), 7.91 (1H, m), 7.97 (2H, d, J=8Hz), 8.49 (1H, m), 8.56 (1H, m)

#### Working Example 8

(1) 1N hydrochloric acid (0.2 ml) was added to an aqueous solution of sodium 4-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylthiobutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (100 mg). The solvent was distilled off and the residue was recrystallized from ethanol; 4-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylthiobutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoic acid (74 mg) was obtained.

mp: 163-165°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1.24 (1H, m), 1.64-2.19 (3H, m), 1.85 (3H, s), 2.31 (2H, m), 3.10-3.75 (5H, m), 7.37 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.56-7.83 (6H, m), 7.90 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (2H, m)

The following compounds were obtained in the same manner as in Working Examples 7-(1) and 8-(1):

(2) 4-[N-[(2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylthiobutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoic acid

mp: 174-150°C

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -45.8° (C=1.0, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1.24 (1H, m), 1.64-2.19 (3H, m), 1.86 (3H, s), 2.31 (2H, m), 3.10-3.80 (5H, m), 7.36 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.56-7.83 (6H, m), 7.91 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (2H, m)

(3) 4-[N-[(2R)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylthiobutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoic acid

mp: 148.5-151°C

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +47.5° (C=0.9, chloroform)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1.25 (1H, m), 1.65-2.19 (3H, m), 1.86 (3H, s), 2.31 (2H, m), 3.10-3.80 (5H, m), 7.36 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8Hz), 7.56-7.84 (6H, m), 7.91 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (2H, m)

(4) 4-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methylbutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoic acid

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 0.34 (3H, br), 0.59 (3H, br), 1.97 (2H, br), 2.44 (1H, br), 3.00-3.80 (5H, br), 7.38 (3H, br), 7.53-8.05 (7H, br), 8.47 (2H, br)

(5) 4-[N-[(2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methylbutyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoic acid

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -32.4° (C=0.94, MeOH)

mp: 144-150°C

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 0.50 (3H, d, J=7Hz), 0.57 (3H, d, J=7Hz), 1.60 (1H, br), 2.85-3.60 (2H, m), 4.30-5.60 (5H, m), 7.50-8.40 (9H, m), 8.93 (2H, br), 9.24 (1H, br)

(6) 4-[N-[(2S, 3S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methylpentyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoic acid

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -28.7° (C=1.01, MeOH)

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 0.50-1.03 (8H, m), 1.60 (1H, m), 2.14 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.55 (1H, dd, J=13, 8Hz), 3.17-3.70 (5H, m), 7.21-7.48 (3H, m), 7.56 (2H, d, J=8Hz), 7.71-8.07 (5H, m), 8.43 (2H, m)

(7) 4-[N-[(2R)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-phenylacetyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoic acid

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 4.30-4.75 (4H, m), 5.49 (1H, d, J=9Hz), 7.00 (2H, d, J=8Hz), 7.12-7.95 (13H, m), 8.20 (1H, br), 8.48 (1H, m), 8.82 (1H, d, J=9Hz)

(8) 4-[N-[(2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-phenylacetyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoic acid

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 4.30-4.75 (4H, m), 5.49 (1H, d, J=9Hz), 7.00 (2H, d, J=8Hz), 7.12-7.95 (13H, m), 8.20 (1H, br), 8.48 (1H, m), 8.82 (1H, d, J=9Hz)

(9) 4-[N-[2-(phenylsulfonylamino)acetyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoic acid

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 3.81 (2H, s), 4.49 (2H, s), 4.62 (2H, s), 7.15-8.10 (12H, m), 8.20-8.70 (2H, m)

(10) 4-[N-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)acetyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoic acid

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 3.84 (2H, d, J=5Hz), 4.49 (2H, s), 4.58 (2H, s), 7.15-7.45 (3H, m), 7.48-8.18 (8H, m), 8.30-8.60 (2H, m)

#### Working Example 9

Sodium borocyanohydride (3.2 g) was divided into several parts and added to a methanol solution (100 ml) of methyl 4-[N-[3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate hydrochloride (30.0 g), (2S, 3S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methyl-1-pentanal (28.0 g), and acetic acid (9.6 ml) and the mixture was stirred for 13 hours at room temperature. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2 l) and chloroform extraction was performed. The extract was washed with water and sodium chloride solution and then dried. The solvent was distilled off and the residue was subjected to silica-gel chromatography. Extraction was performed with a mixture of ethyl acetate and hexane and recrystallization from ethyl acetate/hexane was performed. Methyl 4-[N-[(2S, 3S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methylpentyl-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (18.36 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.54 (3H, d, J=7Hz), 0.62-1.17 (5H, m), 1.70 (1H, m), 2.40 (2H, m), 3.33-3.50 (3H, m), 3.61 (1H, d, J=14Hz), 3.62 (1H, d, J=14Hz), 3.94 (3H, s), 4.72 (1H, d, J=6Hz), 7.26-7.53 (5H, m), 7.67 (1H, m), 7.77 (2H, d, J=8Hz), 8.03 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, d, J=8Hz)

#### Working Example 10

A mixture of methyl 4-[N-[(2S, 3S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methylpentyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (18.58 g) and a 1H aqueous solution of sodium hydroxide (200 ml) in methanol (200 ml) was stirred for 12 hours at room temperature. The methanol was removed and the residue was acidified with concentrated hydrochloric acid. Recrystallization from water was performed, and 4-[N-[(2S, 3S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methylpentyl]-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate hydrochloride (17.87 mg) was obtained.

mp: 212-218°C

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 0.66-1.30 (8H, m), 1.41 (1H, m), 2.65 (1H, br), 2.85 (1H, br), 3.61 (1H, m), 3.75-4.30 (4H, br), 7.60-7.77 (4H, m), 7.97 (2H, d, J=8Hz), 8.05-8.18 (3H, m), 8.74 (1H, br d, J=8Hz), 8.85 (1H, br d, J=5Hz), 9.09 (1H, br)

#### Manufacturing Example 8

The following compounds were obtained in the same manner as in Manufacturing Example 1:

(1) Ethyl=2-[N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl]phenoxyacetate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.27 (3H, t, J=7Hz), 2.32 (1H, br), 3.78 (2H, s), 3.80 (2H, s), 4.25 (2H, q, J=7Hz), 4.69 (2H, s), 6.76 (1H, d, J=8Hz), 6.98 (1H, dd, J=8Hz), 7.19-7.40 (3H, m), 7.76 (1H, m), 8.50 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.58 (1H, d, J=1Hz)

(2) Ethyl=3-[2-(N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl)phenyl]propionate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.24 (3H, t, J=7Hz), 1.77 (1H, br), 2.65 (2H, t, J=7.5Hz), 3.01 (2H, t, J=7.5Hz), 3.85 (2H, s), 3.89 (2H, s), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 7.12-7.40 (5H, s), 7.76 (1H, m), 8.52 (1H, br), 8.60 (1H, br)

#### Manufacturing Example 9

The following compound was obtained in the same manner as in Manufacturing Example (2)-1:

2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-ethyl-pentanenitrile

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.94 (3H, t, J=7Hz), 0.95 (3H, t, J=7Hz), 1.36-1.71 (5H, m), 4.29 (1H, dd, J=10, 5Hz), 5.07 (1H, br), 7.55 (2H, d, J=8Hz), 7.85 (2H, d, J=8Hz)

#### Manufacturing Example 10

A pyridine solution (10 ml) of 2-aminobenzonitrile (339 mg) and p-chlorobenzenesulfonyl chloride (665 mg) was stirred for 4 hours at 60°C. The mixture was neutralized and diluted with water, after which ethyl acetate extraction was performed. The extract solution was washed with 1N hydrochloric acid, water, and sodium chloride solution and dried. The solvent was concentrated, after which the residue was subjected to silica-gel column chromatography and dissolved in methylene chloride/hexane (3:2) to obtain 2-(4-chlorophenylsulfonylamino)benzonitrile (340 mg).

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 7.12-7.33 (2H, m), 7.40-7.56 (4H, m), 7.59-7.85 (3H, m), IR (Nujol): 2310 cm<sup>-1</sup>

#### Manufacturing Example 11

The following compounds were obtained in the same manner as in Manufacturing Example 3-(1):

(1) 2-(4-chlorophenylsulfonylamino)phenylmethylanine



NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 3.70 (2H, s), 3.98 (3H, br), 7.02 (2H, m), 7.15-7.31 (1H, m), 7.34-7.51 (3H, m), 7.73 (2H, d, J=8Hz)

(2) 2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-ethylpentylamine

Manufacturing Example 12

The following compounds were obtained in the same manner as in Manufacturing Example 4-(1):

N-(3-pyridylmethyl)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-ethylpentylamine

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.65-1.45 (11H, m), 1.86 (1H, br), 2.52 (1H, dd, J=13, 5Hz), 2.60 (1H, dd, J=13, 7Hz), 3.35 (1H, m), 3.66 (2H, s), 7.28 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.60 (1H, m), 7.78 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (2H, m)

Manufacturing Example 13

The following compounds were obtained in the same manner as in Manufacturing Example 5:

(1) 2-(4-chlorophenylsulfonylamino)ethanol

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.97 (2H, t, J=6Hz), 3.55 (2H, t, J=6Hz), 7.58 (2H, d, J=8Hz), 7.85 (2H, d, J=8Hz)

(2) 2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-methyl-1-propanol

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.15 (2X3H, s), 2.25 (1H, br), 3.48 (2H, s), 5.24 (1H, br), 7.48 (2H, d, J=8Hz), 7.86 (2H, d, J=8Hz)

Manufacturing Example 14

Acetic acid (0.1 ml) was divided into several parts and added to a methanol (4 ml)/tetrahydrofuran (4 ml) solution of 2-(4-chlorophenylsulfonylamino)phenylmethylaniline (221 g) and methyl 4-formyl benzoate (122 mg) at 0°C, while stirring. Sodium borocyanohydride (49 mg) was added to this mixture at 0°C and stirring was performed for 3 hours. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and chloroform extraction was performed. The extract was washed with water and sodium chloride solution and then dried. The solvent was concentrated, after which the residue was subjected to silica-gel chromatography and then dissolved in ethyl acetate/hexane (1:2). Methyl 4-[N-(2-(4-

chlorophenylsulfonylamino)phenylmethyl}aminomethyl] benzoate (290 mg) was obtained.  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 3.52 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.94 (3H, s), 7.02 (2H, m), 7.18-7.35 (3H, m), 7.37-7.58 (5H, m), 8.08 (2H, d, J=8Hz)

#### Manufacturing Example 15

Methane sulfonyl chloride (0.19 ml) were dropped into a methylene chloride solution (80 ml) of 2-(4-chlorophenylsulfonylamino) ethanol (519 mg) and triethylamine (0.37 ml) and stirring was performed for 40 minutes. The reaction solution was poured into water and methylene chloride extraction was performed; the extract solution was washed with a sodium chloride solution and dried. The solvent was concentrated, after which the residue was subjected to silica-gel chromatography and then dissolved in methanol/methylene chloride (1:20); 2-(4-chlorophenylsulfonylamino)ethylmethane sulfonate (595 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 3.05 (3H, s), 3.34 (2H, dt, J=5, 5Hz), 4.30 (2H, t, J=5Hz), 5.25 (1H, br), 7.52 (2H, d, J=8Hz), 7.82 (2H, d, J=8Hz)

#### Manufacturing Example 16

A dimethylsulfoxide solution (20 ml) of a mixture of 2-(4-chlorophenylsulfonylamino) ethylmethane sulfonate (585 mg) and potassium cyanide (500 mg) was heated for 3 hours at 60°C. After the mixture was cooled, it was poured into water and methylene chloride extraction was performed. The extract solution was washed with water and a sodium chloride solution and then dried. The solvent was concentrated, after which the residue was subjected to silica-gel chromatography and dissolved in methanol/methylene chloride (1:20); 3-(4-chlorophenylsulfonylamino)propane nitrile (395 mg) was obtained.

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 2.64 (2H, t, J=7Hz), 3.15 (2H, t, J=7Hz), 7.61 (2H, t, J=8Hz), 7.85 (2H, t, J=8Hz)

#### Manufacturing Example 17

A toluene solution (2.0 ml) of 1.5M diisobutyl aluminum hydride was added to a methylene chloride solution (50 ml) of 3-(4-chlorophenylsulfonylamino)propane nitrile (343 mg), while stirring. The mixture was stirred for

1.5 hours at  $-78^{\circ}\text{C}$ . The reaction was stopped with 1N hydrochloric acid and [the product] was warmed to room temperature. The mixture was divided into the methylene chloride and 0.5N hydrochloric acid layers and methylene chloride extraction was performed. The combined extract solutions were washed with water and a sodium chloride solution and dried. The solvent was concentrated, after which the residue was subjected to silica-gel chromatography and dissolved in methanol/methylene chloride (1:20); 3-(4-chlorophenylsulfonylamino)propanal (230 mg) was obtained.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , d): 2.79 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, dt,  $J=6, 6\text{Hz}$ ), 5.14 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.50 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.81 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.76 (1H, s)

#### Manufacturing Example 18

While a methylene chloride solution (75 ml) of pyridine (4.757 g) was being dried, chromium oxide (3.068 g) was divided into several parts and added. After 30 minutes, a methylene chloride solution (20 ml) of 2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-methyl-1-propanol (1.319 g) was dropped into this mixture and stirring was performed for 1 hour. Ethyl acetate (400 ml) was added and the supernatant was decanted. After it was passed through a Florisil column, the undissolved part was washed with ethyl acetate and combined. The organic solvent was concentrated and Florisil column chromatography was performed. The solvent was concentrated, after which the residue was subjected to silica-gel chromatography and dissolved in methanol/methylene chloride (1:20); 2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-methyl-1-propanal (1.06 g) was obtained.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , d): 1.32 (2X3H, s), 5.54 (1H, br), 7.48 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.42 (1H, s)

#### Manufacturing Example 19

Acetic acid (0.1 ml) was added to a methanol (6 ml)/tetrahydrofuran (2 ml) solution of 2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-methyl-1-propanal (225 mg) and 3-aminomethylpyridine (93 mg) at  $0^{\circ}\text{C}$ . A saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate (20 ml) was poured into the reaction mixture and chloroform extraction was performed. The extract solution was

washed with water and a sodium chloride solution and dried. After the organic solvent was concentrated, the residue was subjected to silica-gel chromatography and dissolved in methanol/methylene chloride (1:99); N-(3-pyridylmethyl)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-methylpropylamine (112 g) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.16 (2X3H, s), 2.53 (2H, s), 3.81 (2H, s), 5.62 (1H, br), 7.30 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.44 (2H, d, J=8Hz), 7.68 (1H, m), 7.78 (2H, d, J=8Hz), 8.55 (2H, br)

#### Manufacturing Example 20

A methylene chloride solution (10 ml) of aminoacetaldehyde dimethylacetal (1.025 g) and triethylamine (1.6 ml) was stirred and a methylene chloride solution (5 ml) of 4-chlorobenzenesulfonyl chloride (2.238 g) was added at 0°C; stirring was performed for 1.5 hours at room temperature. The reaction mixture was poured into water and methylene chloride extraction was performed. The extract solution was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate and with a sodium chloride solution and then dried. After the solvent was concentrated, the residue was subjected to silica-gel chromatography and dissolved in ethyl acetate/hexane (1:4); 4-chlorophenylsulfonylaminoacetaldehyde dimethylacetal (2.715 g) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 3.06 (2H, dd, J=6, 6Hz), 3.34 (2X3H, s), 4.36 (1H, t, J=6Hz), 4.82 (1H, br t, J=6Hz), 7.50 (2H, d, J=8Hz), 7.81 (2H, d, J=8Hz)

#### Manufacturing Example 21

2N-Sulfuric acid (1.5 ml) was added to a methanol solution (10 ml) of 4-chlorophenylsulfonylaminoacetaldehyde dimethylacetal (453 mg), while stirring, and refluxing was performed for 6 hours. The reaction mixture was poured into water (80 ml) and chloroform extraction was performed. The extract solution was washed with a sodium chloride solution and dried. After the solvent was concentrated, the residue was subjected to silica-gel chromatography and dissolved in methanol/methylene chloride (1:20); 4-chlorophenylsulfonylaminoacetaldehyde (120 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 3.99 (2H, d, J=5Hz), 5.40 (1H, br), 7.51 (2H, d, J=8Hz), 7.81 (2H, d, J=8Hz), 9.59 (1H, s)

#### Manufacturing Example 22

A tetrahydrofuran solution (30 ml) of p-chlorobenzenesulfonyl chloride (9.1 g) was added to a 2N aqueous solution sodium hydroxide (45 ml) and tetrahydrofuran (25 ml) solution of L-valine (5.028 g), while stirring, at 0°C. The mixture was stirred for 1 hour at room temperature. After the tetrahydrofuran was concentrated, the pH of the residue was adjusted to pH 1 with concentrated hydrochloric acid. The mixture was filtered, and the filtered material was washed with 1N hydrochloric acid and water; (2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methylbutanoic acid (6.99 g) was obtained.

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 0.90 (3H, d, J=7Hz), 0.96 (3H, d, J=7Hz), 2.05 (1H, m), 3.66 (1H, d, J=5Hz), 7.43 (2H, d, J=8Hz), 7.82 (2H, d, J=8Hz)

#### Working Example 11

The compounds mentioned below were obtained in the same manner as in Working Example 1-(1).

(1) Methyl=4-[N-((2S)-2-t-butoxycarbonylamino-3,3-dimethylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.83 (9H, s), 1.55 (9H, s), 2.23 (1H, dd, J=13, 11Hz), 2.59 (1H, dd, J=13, 2Hz), 3.34 (2X1H, d, J=14Hz), 3.69 (1H, m), 3.88 (2X1H, d, J=14Hz), 3.92 (3H, s), 4.10 (1H, br), 7.28 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8Hz), 7.83 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, br)

(2) Methyl=4-[N-((2S)-2-t-butoxycarbonylamino-4-methoxycarbonylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.48 (9H, s), 1.83-2.03 (2H, m), 2.28-2.46 (4H, m), 3.53 (1H, d, J=14Hz), 3.55 (1H, d, J=14Hz), 3.61-3.75 (5H, m), 3.79-3.99 (4H, m), 4.22 (1H, br), 7.27 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8Hz), 7.73 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, m)

(3) Methyl=6-[N-((2S)-2-t-butoxycarbonylamino-3-methylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)amino] hexanoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.75 (3H, d, J=7Hz), 0.90 (3H, d, J=7Hz), 1.17-1.67 (16H, m), 1.85 (2H, m), 2.22-2.50 (5H, m), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.63 (1H, d, J=14Hz),

3.67 (3H, s), 4.37 (1H, br), 7.25 (1H, dd, J=8, 5Hz),  
7.70 (1H, m), 8.50 (2H, m)

#### Working Example 12

The compounds mentioned below were obtained in the same manner as in Working Example 2-(1).

(1) Methyl=4-[N-((2S)-2-amino-4-methylthiobutyryl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.68-2.14 (2H, m), 2.01, 2.05 (3H, s), 2.30-2.85 (4H, m), 3.85-4.01 (1H, m), 3.92, 3.93 (3H, s), 4.22-5.10 (4H, m), 7.16-7.41 (3H, m), 7.58 (1H, m), 8.00-8.06 (2H, d, J=8Hz), 8.37-8.64 (2H, m)

(2) Methyl=4-[N-(2-amino-3-butenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.07 (2H, br), 2.47 (2H, d, J=7Hz), 3.43-3.56 (1H, m), 3.53 (1H, d, J=14Hz), 3.58 (1H, d, J=14Hz), 3.70 (1H, d, J=14Hz), 3.76 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 5.09 (1H, m), 5.20 (1H, m), 5.62 (1H, ddd, J=17, 10, 7Hz), 7.25 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.66 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.58 (1H, d, J=1Hz)

(3) Methyl=4-[N-((2R)-2-amino-4-methylthiobutyryl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.80-2.14 (2H, m), 1.99, 2.04 (3H, s), 2.65 (2H, m), 3.03 (2H, br), 3.92, 3.93 (3H, s), 4.10 (1H, m), 4.20-5.10 (4H, m), 7.17-7.43 (3H, m), 7.58 (1H, m), 8.00, 8.05 (2H, d, J=8Hz), 8.40-8.67 (2H, m)

(4) Methyl=4-[N-2-amino-4-methylsulfinylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.85 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.30-2.87 (9H, m), 3.14 (1H, m), 3.42-3.61 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 3.91 (3H, s), 7.27 (1H, dd, J=8Hz), 7.42 (2H, m), 7.66 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.51 (1H, m), 8.58 (1H, m)

(5) Methyl=4-[N-((2S)-2-amino-3,3-dimethylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.87 (9H, s), 2.15-2.85 (5H, m), 3.41 (1H, d, J=14Hz), 3.45 (1H, d, J=14Hz), 3.80 (1H, d, J=14Hz), 3.86 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, m), 7.25 (1H, d, J=8, 5Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.64 (1H, d, J=1Hz)

(6) Methyl=4-[N-((2S)-2-amino-3-methylbutyryl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.84-1.10 (6H, m), 1.98 (1H, m), 2.22 (2H, br), 3.51, 3.60 (1H, d, J=5Hz), 3.92, 3.94 (3H, s), 4.15-5.12 (4H, m), 7.17-7.40 (3H, m), 7.56, 7.61 (1H, m), 7.99, 8.05 (2H, d, J=8Hz), 8.43, 8.46 (1H, br), 8.54, 8.58 (1H, br)

(7) Methyl=6-[N-((2S)-2-amino-3-methylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)amino] hexanoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.88 (3H, d, J=7Hz), 0.91 (3H, d, J=7Hz), 1.13-1.71 (7H, m), 1.89 (2H, br), 2.13-2.58 (6H, m), 2.67 (1H, m), 3.41 (1H, d, J=14Hz), 3.67 (3H, s), 3.73 (1H, d, J=14Hz), 7.27 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.65 (1H, m), 8.49 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.53 (1H, d, J=1Hz)

(8) Methyl=4-[N-((2S)-2-amino-4-methoxycarbonylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] hexanoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.45 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.99 (2H, br), 2.25-2.50 (4H, m), 2.98 (1H, m), 3.47 (1H, d, J=14Hz), 3.51 (1H, d, J=14Hz), 3.66 (3H, s), 3.71 (1H, d, J=14Hz), 3.76 (1H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 7.27 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.66 (1H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, dd, J=5Hz), 8.58 (1H, d, J=1Hz)

### Working Example 13

The compounds mentioned below were obtained in the same manner as in Working Example 3-(1).

(1) Methyl=4-[N-((2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylthiobutyryl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.62-2.05 (2H, m), 1.91, 1.96 (3H, s), 2.59 (2H, m), 3.92, 3.95 (3H, s), 4.18-4.86 (5H, m), 6.20, 6.24 (1H, d, J=9Hz), 7.14, 7.16 (2H, d, J=8Hz), 7.97, 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.49 (1H, m), 8.60 (1H, m)

(2) Methyl=4-[N-((2R)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylthiobutyryl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.63-2.04 (2H, m), 1.90, 1.95 (3H, s), 2.58 (2H, m), 3.92, 3.95 (3H, s), 4.20-4.87 (5H, m), 6.22, 6.25 (1H, d, J=9Hz), 7.07, 7.09 (2H, d, J=8Hz), 7.26-7.61 (4H, m), 7.73, 7.74 (2H, d, J=8Hz), 7.97, 8.02 (2H, d, J=8Hz), 8.41 (1H, br), 8.60 (1H, br)

(3) Methyl=4-[N-(2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-butenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.45 (1H, dd, J=13, 5Hz), 2.54 (1H, dd, J=13, 9Hz), 3.46 (1H, d, J=14Hz), 3.46 (1H, d, J=13Hz), 3.72 (1H, d, J=14Hz), 3.72 (1H, d, J=13Hz), 3.82-4.01

(4H, m), 5.01 (1H, d, J=10Hz), 5.08 (1H, d, J=17Hz), 5.28-5.52 (2H, m), 7.20-7.45 (5H, m), 7.64-7.78 (3H, m), 8.03 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, br)

(4) Methyl=4-[N-{2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylsulfinylbutyl}-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.53-2.85 (9H, m), 3.30-3.68 (5H, m), 3.93 (3H, s), 6.18 and 6.35 (1H, d, J=7Hz), 7.25-7.50 (5H, m), 7.66 (1H, m), 7.76 (2H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, br)

(5) Methyl=4-[N-{(2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methoxycarbonylbutyl}-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.46 (1H, m), 1.84-2.25 (3H, m), 2.42 (1H, dd, J=13, 8Hz), 2.51 (1H, dd, J=13, 6Hz), 3.30-3.80 (8H, m), 3.92 (3H, s), 5.25 (1H, d, J=7Hz), 7.23-7.48 (5H, m), 7.63-7.79 (3H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, br)

(6) Methyl=4-[N-{(2S)-2-phenylsulfonylamino-4-methoxycarbonylbutyl}-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.48 (1H, m), 1.85-2.26 (3H, m), 2.40 (1H, dd, J=13, 8Hz), 2.49 (1H, dd, J=13, 6Hz), 3.31-3.72 (8H, m), 3.93 (3H, s), 5.12 (1H, d, J=7Hz), 7.29-7.64 (6H, m), 7.75 (1H, m), 7.82 (2H, d, J=8Hz), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, br)

(7) Methyl=4-[N-{(2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3,3-dimethylbutyl}-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.65 (9H, s), 2.35 (1H, dd, J=13, 10Hz), 2.60 (1H, dd, J=13, 2Hz), 3.46 (1H, d, J=14Hz), 3.49 (1H, d, J=14Hz), 3.55 (1H, m), 3.91 (1H, d, J=14Hz), 3.92 (3H, s), 3.93 (1H, d, J=14Hz), 4.60 (1H, d, J=8Hz), 7.33-7.58 (5H, m), 7.81 (2H, d, J=8Hz), 8.02 (2H, d, J=8Hz), 8.08 (1H, m), 8.57 (2H, m)

(8) Methyl=4-[N-{(2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methylbutyryl}-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.85, 0.89 (3H, d, J=7Hz), 0.99, 1.01 (3H, d, J=7Hz), 1.92 (1H, m), 3.92, 3.95 (3H, s), 4.00-4.35 (3H, m), 4.42, 4.47 (1H, d, J=14Hz), 4.72, 4.77 (1H, d, J=14Hz), 5.95 (1H, d, J=5Hz), 6.93, 7.03 (2H, d, J=8Hz), 7.09-7.56 (4H, m), 7.74, 7.76 (2H, d, J=8Hz), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.31 (1H, br), 8.58 (1H, br)



(9) Methyl=4-[N-((2S)-2-(4-fluorophenylsulfonylamino)-3-methylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.52 (3H, d, J=7Hz), 0.54 (3H, d, J=7Hz), 1.98 (1H, m), 2.39 (1H, dd, J=13, 8Hz), 2.47 (1H, dd, J=13, 7Hz), 3.30 (1H, m), 3.49 (1H, d, J=14Hz), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.59 (1H, d, J=14Hz), 3.60 (1H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 4.60 (1H, d, J=6Hz), 7.13 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.70 (1H, m), 7.83 (2H, m), 8.02 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, br)

(10) Methyl=4-[N-((2S)-2-(4-methoxyphenylsulfonylamino)-3-methylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.52 (3H, d, J=7Hz), 0.57 (3H, d, J=7Hz), 2.00 (1H, m), 2.40 (2H, m), 3.26 (1H, m), 3.45 (1H, d, J=14Hz), 3.47 (1H, d, J=14Hz), 3.54 (1H, d, J=14Hz), 3.56 (1H, d, J=14Hz), 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.51 (1H, d, J=6Hz), 6.90 (2H, d, J=9Hz), 7.24-7.40 (3H, m), 7.69 (1H, m), 7.76 (2H, d, J=9Hz), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.51 (2H, br)

(11) Methyl=6-[N-((2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)amino] hexanoate  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.68 (3H, d, J=7Hz), 0.70 (3H, d, J=7Hz), 1.11-1.70 (6H, m), 2.06 (1H, m), 2.20-2.53 (6H, m), 3.25 (1H, m), 3.45 (1H, d, J=14Hz), 3.59 (1H, d, J=14Hz), 3.68 (3H, s), 5.16 (1H, br), 7.30 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.46 (2H, d, J=8Hz), 7.64 (1H, m), 7.64 (2H, d, J=8Hz), 7.64 (1H, m), 7.80 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (2H, br)

#### Working Example 14

The compounds mentioned below were obtained in the same manner as in Working Example 4.

(1) Methyl=4-[N-(2-(4-chlorophenylsulfonylamino)ethyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.58 (2H, t, J=6Hz), 3.01 (2H, dt, J=6, 6Hz), 3.57 (2X2H, s), 3.93 (3H, s), 4.99 (1H, t, J=6Hz), 7.21-7.46 (5H, m), 7.57-7.77 (3H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, br)

(2) Methyl=4-[N-(3-(4-chlorophenylsulfonylamino)propyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.73 (2H, tt, J=6, 6Hz), 2.50 (2H, t, J=6Hz), 2.95 (2H, dt, J=6Hz), 3.56 (2X2H, s), 3.93 (3H, s), 5.72 (1H, t, J=6Hz), 7.24-7.40 (3H, m), 7.47 (2H, d, J=8Hz), 7.65-7.78 (3H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, br)

(3) Ethyl=3-[2-[N-((2S, 3S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methylpentyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl]phenyl] propionate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.50 (3H, d, J=7Hz), 0.64, 1.11 (5H, m), 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.65 (1H, m), 2.26-2.70 (4H, m), 2.94 (2H, m), 3.26-3.76 (5H, m), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 7.06-7.50 (7H, m), 7.63-7.84 (3H, m), 8.53 (2H, br)

(4) Ethyl=3-[2-[N-(3-(4-chlorophenylsulfonylamino)propyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl]phenyl] propionate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.74 (2H, m), 2.47-2.70 (4H, m), 2.83-3.05 (4H, m), 3.63-3.77 (4H, br), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 5.57 (1H, br), 7.12-7.41 (5H, m), 7.46 (2H, d, J=8Hz), 7.66-7.90 (3H, m), 8.54 (2H, br)

(5) Ethyl=3-[2-[N-(2-(4-chlorophenylsulfonylamino)ethyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl]phenyl] propionate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.27 (3H, t, J=7Hz), 2.51-2.68 (4H, m), 2.90-3.07 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.59 (2H, s), 4.17 (2H, q, J=7Hz), 5.40 (1H, t, J=5Hz), 7.12-7.33 (5H, m), 7.39 (2H, d, J=8Hz), 7.59-7.76 (3H, m), 8.51 (2H, m)

#### Working Example 15

The compound mentioned below was obtained in the same manner as in Working Example 7-(1).

Sodium=2-[N-(2-(4-chlorophenylsulfonylamino)ethyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] phenoxyacetate

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2.40 (2H, t, J=6Hz), 2.89 (2H, br), 3.60 (4H, br), 4.06 (2H, br), 6.73 (1H, d, J=8Hz), 6.81 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7.08-7.23 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.59 (2H, d, J=8Hz), 7.67-7.86 (3H, m), 8.45 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.48 (1H, d, J=1Hz), 8.63 (1H, br)

#### Working Example 16

The compounds mentioned below were obtained in the same manner as in Working Example 5-(1).

(1) Methyl=4-[N-(2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-methylpropyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.13 (2X3H, s), 2.61 (2H, s), 3.73 (2X2H, s), 3.95 (3H, s), 5.12 (1H, s), 7.29-7.53 (7H, m), 7.74 (1H, m), 8.05 (2H, d, J=8Hz), 8.58 (2H, br)

(2) Methyl=4-[N-(2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-ethylpentyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.60 (3H, t, J=7Hz), 0.74 (3H, t, J=7Hz), 0.5 (4H, m), 1.31 (1H, m), 2.40 (1H, dd, J=13, 8Hz), 2.48 (1H, dd, J=13, 6Hz), 3.43-3.70 (5H, m), 3.93 (3H, s), 4.80 (1H, d, J=8Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.71-7.85 (3H, m), 8.02 (2H, d, J=8Hz), 8.55 (2H, br)

#### Working Example 17

The compounds mentioned below were obtained in the same manner as in Working Example 6-(1).

(1) Methyl=4-[N-((2S)-2-t-butoxycarbonylamino-4-methylthiobutyryl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.42, 1.43 (9H, s), 1.83-2.11 (2H, m), 2.02, 2.04 (3H, s), 2.52 (2H, m), 3.93, 3.94 (3H, s), 4.33-5.05 (5H, m), 5.29 (1H, br d, J=8Hz), 7.19-7.46 (3H, m), 7.70 (1H, m), 8.00, 8.06 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (1H, m), 8.58 (1H, m)

(2) Methyl=4-[N-((2R)-2-t-butoxycarbonylamino-4-methylthiobutyryl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.45, 1.46 (9H, s), 1.83-2.14 (2H, m), 2.03, 2.05 (3H, s), 2.53 (2H, m), 3.93, 3.94 (3H, s), 4.37-5.05 (5H, m), 5.30 (1H, br d, J=8Hz), 7.18-7.43 (3H, m), 7.67 (1H, m), 8.00, 8.05 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (1H, m), 8.58 (1H, m)

(3) Methyl=4-[N-((2S)-2-t-butoxycarbonylamino-3-methylbutyryl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.83-1.03 (6H, m), 1.53, 1.55 (9H, s), 2.00 (1H, m), 3.92, 3.94 (3H, s), 4.27-4.96 (5H, m), 5.22, 5.27 (1H, d, J=5Hz), 7.20-7.40 (3H, m), 7.63 (1H, m), 7.98, 8.03 (2H, d, J=8Hz), 8.45 (1H, m), 8.57 (1H, m)

(4) Methyl=6-[N-((2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methylbutyryl)-N-(3-pyridylmethyl)amino] hexanoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 0.84 (3H, d, J=7Hz), 1.01, 1.03 (3H, d, J=7Hz), 1.09-1.46 (4H, m), 1.57 (2H, m), 1.87 (1H, m), 2.27, 2.30 (2H, t, J=7Hz), 2.81-3.40 (2H, m), 3.65, 3.70 (3H, s), 3.93, 3.97 (1H, dd, J=10, 4Hz), 4.16-4.68 (2H, m), 5.85, 5.90 (1H, d, J=10Hz), 7.04-7.54 (4H, m), 7.73, 7.79 (2H, d, J=8Hz), 8.30-8.57 (2H, m)

Working Example 18

The compounds mentioned below were obtained in the same manner as in Working Example 7-(1).

(1) Sodium=4-[N-(2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-butenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.50 (2H, m), 3.50-3.73 (4H, m), 3.91 (1H, dt, J=5, 5Hz), 4.70-5.10 (2H, m), 5.49 (1H, ddd, J=17, 10, 7Hz), 7.31 (2H, d, J=8Hz), 7.75 (2H, d, J=8Hz), 7.80-7.98 (3H, m), 8.41 (1H, dd, J=5Hz, 1Hz), 8.50 (1H, d, J=1Hz)

(2) Sodium=4-[N-((2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylsulfinylbutyryl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 1.82-2.29 (2H, m), 2.49-3.01 (5H, m), 4.30-4.83 (5H, m), 7.08 (2H, br d, J=8Hz), 7.29-7.42 (1H, m), 7.45-7.57 (3H, m), 7.67-7.97 (4H, m), 8.32-8.52 (2H, m)

(3) Sodium=4-[N-((2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylsulfonylbutyryl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 1.73-2.20 (2H, m), 2.76, 2.82 (3H, s), 3.07 (2H, m), 4.20-4.96 (5H, m), 6.97 (2H, d, J=8Hz), 7.18-7.50 (4H, m), 7.60-7.88 (4H, m), 8.20-8.43 (2H, m)

(4) Sodium=4-[N-((2R)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylsulfonylbutyryl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 1.83-2.28 (2H, m), 2.47-2.59 (3H, m), 2.60-3.00 (2H, m), 4.30-4.85 (5H, m), 7.08 (2H, d, J=8Hz), 7.28-7.42 (1H, m), 7.45-7.58 (3H, m), 7.66-7.82 (2H, m), 7.84-7.96 (2H, m), 8.33-8.52 (2H, m)

(5) Sodium=4-[N-(2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-methylpropyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 0.92 (2X3H, s), 2.56 (2H, m), 3.59 (2H, s), 3.68 (2H, s), 7.22 (2H, d, J=8Hz), 7.33 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.62 (2H, d, J=8Hz), 7.76 (1H, m), 7.82 (2H, d, J=8Hz), 8.38 (2H, br)

(6) Sodium=4-[N-(2-(4-chlorophenylsulfonylamino)ethyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 2.36 (2H, t, J=7Hz), 2.80 (2H, d, J=7Hz), 3.44 (2H, s), 3.47 (2H, s), 7.15 (2H, d, J=8Hz), 7.24 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.36 (2H, d, J=8Hz), 7.53 (2H, d, J=8Hz), 7.63-7.80 (3H, m), 8.29 (2H, br)

(7) Sodium=4-[N-(3-(4-chlorophenylsulfonylamino)propyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD3OD, d): 1.64 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.42 (2H, t, J=7Hz), 2.83 (2H, t, J=7Hz), 3.52 (2H, s), 3.53 (2H, s), 7.28 (2H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.57 (2H, d, J=8Hz), 7.72-8.00 (5H, m), 8.43 (2H, m)

(8) Sodium=4-[N-(2-(4-chlorophenylsulfonylamino)phenylmethyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD3OD, d): 3.43 (2H, s), 3.45 (2X2H, s), 7.08-7.25 (3H, m), 7.25-7.47 (6H, m), 7.51-7.68 (2H, m), 7.90 (1H, m), 8.10 (2H, d, J=8Hz), 8.57 (2H, br)

(9) Disodium=4-[N-((2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-carboxylatobutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (DMSO-d6, d): 1.19 (2H, m), 1.69 (2H, m), 2.28-2.64 (2H, m), 2.80 (1H, m), 3.23-3.50 (2H, m), 3.62 (1H, d, J=14Hz), 3.64 (1H, d, J=14Hz), 7.21 (2H, d, J=8Hz), 7.35 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.55 (2H, d, J=8Hz), 7.62-7.76 (3H, m), 7.82 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (2H, m)

(10) Disodium=4-[N-((2S)-2-phenylsulfonylamino-4-carboxylatobutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (DMSO-d6, d): 1.21 (2H, m), 1.67 (2H, m), 2.27-2.65 (2H, m), 2.83 (1H, m), 3.27-3.50 (2H, m), 3.63 (2X1H, d, J=14Hz), 7.20 (2H, d, J=8Hz), 7.35 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.43-7.63 (3H, m), 7.65-7.76 (3H, m), 7.82 (2H, d, J=8Hz), 8.47 (2H, m)

(11) Sodium=4-[N-((2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino-3,3-dimethylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CD3OD, d): 0.75 (9H, s), 2.32 (1H, dd, J=13, 8Hz), 2.67 (1H, dd, J=13, 4Hz), 3.38-3.70 (5H, m), 7.29 (2H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.55 (2H, d, J=8Hz), 7.77-8.00 (5H, m), 8.41 (1H, br), 8.51 (1H, br)

(12) Sodium=6-[N-((2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)amino] hexanoate

NMR (DMSO-d6, d): 0.60-0.93 (6H, m), 0.96-1.55 (6H, m), 1.70-2.05 (3H, m), 2.80-4.10 (3H, m), 4.21-4.70 (2H, m), 7.22-7.52 (2H, m), 7.59, 7.62 (2H, dd, J=8Hz), 7.75, 7.78 (2H, d, J=8Hz), 8.40 (1H, m), 8.45, 8.52 (1H, dd, J=5, 1Hz)

(13) Sodium=4-[N-((2S)-2-(4-fluorophenylsulfonylamino)-3-methylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CD3OD, d): 0.45 (3H, d, J=7Hz), 0.69 (3H, d, J=7Hz), 2.03 (1H, m), 2.13 (1H, dd, J=13, 5Hz), 2.55 (1H, dd, J=13, 10Hz), 3.18-3.43 (3H, m), 3.62 (1H, d, J=14Hz), 3.64 (1H, d, J=14Hz), 7.24-7.40 (4H, m), 7.44 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.83 (1H, m), 7.87-8.06 (4H, m), 8.47 (2H, m)

(14) Sodium=4-[N-((2S)-2-(4-methoxyphenylsulfonylamino)-3-methylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate  
NMR (CD3OD, d): 0.46 (3H, d, J=7Hz), 0.71 (3H, d, J=7Hz), 2.03 (1H, m), 2.12 (1H, dd, J=13, 5Hz), 2.53 (1H, dd, J=13, 10Hz), 3.20 (1H, m), 3.26-3.43 (2H, m), 3.62 (1H, d, J=14Hz), 3.63 (1H, d, J=14Hz), 3.92 (3H, s), 7.09 (2H, d, J=9Hz), 7.30 (2H, d, J=8Hz), 7.44 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.74-7.85 (3H, m), 7.94 (2H, d, J=8Hz), 8.46 (2H, m)

(15) Sodium=6-[N-((2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)amino] benzoate  
NMR (DMSO-d6, d): 0.52 (3H, d, J=7Hz), 0.70 (3H, d, J=7Hz), 0.98-1.54 (6H, m), 1.75-2.47 (7H, m), 3.05 (1H, m), 3.22 (1H, d, J=14Hz), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 7.32 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.55 (1H, m), 7.67 (2H, d, J=8Hz), 7.82 (2H, d, J=8Hz), 8.38 (1H, d, J=1Hz), 8.43 (1H, dd, J=5, 1Hz)

(16) Sodium=3-[2-[N-((2S, 3S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methylpentyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl]phenyl] propionate  
NMR (CD3OD, d): 0.52-0.95 (8H, m), 1.58 (1H, m), 2.10 (1H, dd, J=14, 6Hz), 2.32 (2H, t, J=8Hz), 2.58 (1H, dd, J=14, 10Hz), 2.95 (2H, t, J=8Hz), 3.18-3.47 (3H, m), 3.61 (2X1H, d, J=14Hz), 7.05-7.33 (4H, m), 7.40 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.56 (2H, d, J=8Hz), 7.78 (1H, m), 7.82 (2H, d, J=8Hz), 8.43 (2H, br)

(17) Sodium=3-[2-[N-(3-(4-chlorophenylsulfonylamino)propyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl]phenyl] propionate  
NMR (CD3OD, d): 1.65 (2H, m), 2.25-2.53 (4H, m), 2.79 (2H, t, J=7Hz), 2.95 (2H, t, J=8Hz), 3.54 (2H, s), 3.57 (2H, s), 7.03-7.04 (5H, m), 7.57 (2H, d, J=8Hz), 7.70-7.90 (3H, m), 8.40 (2H, br)

(18) Sodium=3-[2-[N-(2-(4-chlorophenylsulfonylamino)ethyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl]phenyl] propionate  
NMR (D2O, d): 2.13-2.54 (4H, m), 2.63-2.99 (4H, m), 3.30-3.65 (4H, m), 6.95-7.75 (10H, m), 8.31 (2H, m)

#### Working Example 19

The compounds mentioned below were obtained in the same manner as in Working Examples 7-(1) and 8-(1).

(1) 4-[N-((2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylthiobutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

[a] <sub>D</sub><sup>23</sup> = -14.2° (C=0.49, methanol)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.65-2.05 (2H, m), 1.93, 1.95 (3H, s), 2.60 (2H, m), 4.25-4.84 (5H, m), 6.30 (1H, br), 7.02, 7.10 (2H, d, J=8Hz), 7.25-7.65 (4H, m), 7.74, 7.76 (2H, d, J=8Hz), 8.04, 8.05 (2H, d, J=8Hz), 8.23, 8.33 (1H, br), 8.59, 8.65 (1H, br)

(2) 4-[N-((2R)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylthiobutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoic acid

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1.50-2.03 (2H, m), 1.90, 1.96 (3H, s), 2.28 (2H, m), 4.20-4.86 (5H, m), 7.04-7.41 (3H, m), 7.42-7.77 (5H, m), 7.83 (2H, d, J=8Hz), 8.20-8.62 (2H, m)

(3) 4-[N-((2R)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylsulfonylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoic acid

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, d): 1.88-2.37 (2H, m), 2.93, 2.96 (3H, s), 3.10-3.45 (2H, m), 4.20-4.80 (5H, m), 7.03, 7.08 (2H, d, J=8Hz), 7.28-7.55 (4H, m), 7.44, 7.75 (2H, d, J=8Hz), 7.97, 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.30 (1H, br), 8.50 (1H, br)

(4) 4-[N-(2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylsulfinylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoic acid

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, d): 1.48 (1H, m), 2.06-2.66 (8H, m), 3.40-3.79 (5H, m), 7.30-7.63 (5H, m), 7.70-7.90 (3H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.45 (2H, br)

(5) 4-[N-(2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-ethylpentyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoic acid

NMR (CD<sub>3</sub>OD, d): 0.55-1.45 (11H, m), 2.10 (1H, dd, J=13, 5Hz), 2.56 (1H, dd, J=13, 10Hz), 3.20-3.40 (2H, m), 3.53 (1H, m), 3.65 (2X1H, d, J=14Hz), 7.28-7.48 (3H,

m), 7.57 (2H, d, J=8Hz), 7.72-7.89 (3H, m), 7.95 (2H, d, J=8Hz), 8.45 (2H, br)

(6) 4-[N-((2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-3-methylbutyryl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoic acid

NMR (CD3OD, d): 0.74-1.04 (6H, m), 2.03 (1H, m), 4.15, 4.23 (1H, d, J=5Hz), 4.49-4.90 (4H, m), 7.08, 7.11 (2H, d, J=8Hz), 7.33 (1H, m), 7.42-7.62 (3H, m), 7.81 (2H, d, J=8Hz), 7.89, 7.94 (2H, d, J=8Hz), 8.29, 8.34 (1H, br), 8.41, 8.47 (1H, m)

#### Working Example 20

(1) A methanol solution (8 ml) of methyl=4-[N-(2-t-butoxycarbonylamino-4-methylthiobutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (960 mg) was added to an aqueous solution (8 ml) of sodium metaperiodate (437 mg), while stirring, and the result was stirred for 1 hour at room temperature. The precipitate produced was filtered out and chloroform extraction was performed on the filtrate. The extract solution was washed with a sodium chloride solution and dried. After the solvent was concentrated, the residue was subjected to silica-gel chromatography and methanol/methylene chloride (1:20) extraction was performed. Methyl=4-[N-(2-t-butoxycarbonylamino-4-methylsulfinylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (772 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.40-1.80 (10H, m), 1.93-2.25 (1H, m), 2.38-2.90 (7H, m), 3.55 (2X1H, d, J=14Hz), 3.72 (2X1H, d, J=14Hz), 3.85-4.07 (4H, m), 4.43, 4.55 (1H, d, J=8Hz), 7.32 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.76 (1H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.55 (2H, m)

The following compounds were obtained in the same manner as in Working Example 20-(1):

(2) Methyl=4-[N-((2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylsulfinylbutyryl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.89-2.43 (2H, m), 2.47-3.25 (5H, m), 3.84-4.03 (3H, m), 4.07-4.96 (5H, m), 6.37-6.60 (1H, m), 6.85-7.10 (2H, m), 7.14-7.53 (4H, m), 7.59-7.81 (2H, m), 7.96 (2H, d, J=8Hz), 8.26-8.70 (2H, m)

(3) Methyl=4-[N-((2R)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylsulfinylbutyryl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate



NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.87-3.25 (7H, m), 3.85-4.02 (3H, m), 4.07-4.96 (5H, m), 6.36-6.60 (1H, m), 6.85-7.11 (2H, m), 7.14-7.55 (4H, m), 7.60-7.81 (2H, m), 7.96 (2H, d, J=8Hz), 8.23-8.77 (2H, m)

#### Working Example 21

(1) M-chloroperbenzoic acid (67 mg) was added to a methylene chloride solution (10 ml) of methyl=4-[N-((2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylsulfinylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (176 mg) at room temperature, while stirring. The mixture was stirred for 18 hours, after which sodium hydrogensulfite was added and stirring was performed for 10 minutes. The organic layer was separated, washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate, water, and a sodium chloride solution, and dried. After the solvent was concentrated, the residue was subjected to silica-gel chromatography and methanol/methylene chloride (1:20) extraction was performed. Methyl=4-[N-((2S)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-methylsulfonylbutyryl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (130 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.00 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.93, 2.95 (3H, s), 3.15 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.93, 3.95 (3H, s), 4.07-4.87 (5H, m), 6.36, 6.45 (1H, d, J=8Hz), 6.86, 7.01 (2H, d, J=8Hz), 7.00-7.53 (4H, m), 7.72, 7.73 (2H, d, J=8Hz), 7.97 (2H, d, J=8Hz), 8.23-8.44 (1H, m), 8.59 (1H, m)

The following compounds were obtained in the same manner as in Working Example 21-(1):

(2) Methyl=4-[N-((2R)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)-4-methylsulfinylbutyryl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.98 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.94, 2.96 (3H, s), 3.16 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.92, 3.95 (3H, s), 4.11-4.84 (5H, m), 6.34, 6.41 (1H, d, J=8Hz), 6.89, 7.02 (2H, d, J=8Hz), 7.12-7.55 (4H, m), 7.72, 7.73 (2H, d, J=8Hz), 7.96 (2H, d, J=8Hz), 8.29-8.67 (2H, m)

#### Working Example 22

Sodium acetate (373 mg) was added to an o-dichlorobenzene solution (9 ml) of methyl=4-[N-(2-t-butoxycarbonylamino-4-methylsulfinylbutyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (440 mg) and

heating was performed for 14 hours at 170°C, while stirring. The solvent was concentrated, and the residue was diluted with ethyl acetate and dried with water and a sodium chloride solution. The solvent was concentrated and the residue was subjected to silica-gel column chromatography. Extraction was performed with a mixture of ethyl acetate/hexane (1:2), and methyl=4-[N-(2-t-butoxycarbonylamino-3-butenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (214 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.48 (9H, s), 2.49 (2H, m), 3.57 (2X1H, d, J=14Hz), 3.74 (2X1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 4.28-4.57 (2H, m), 5.12 (1H, m), 5.18 (1H, m), 5.70 (1H, ddd, J=17, 10, 5Hz), 7.24-7.47 (3H, m), 7.78 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.55 (2H, br)

#### Working Example 23

Acetic acid (0.04 ml) was added to a mixed solution (8 ml) of methyl=4-[N-(2-(4-chlorophenylsulfonylamino)benzyl)aminomethyl] benzoate (164 mg) and tetrahydrofuran (8 ml). After this, sodium borocyanohydride was added at 0°C and stirring was performed at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate and chloroform extraction was performed. The extract solution was washed with water and a sodium chloride solution and dried. After the solvent was concentrated, the residue was subjected to silica-gel column chromatography. Extraction was performed with a mixture of methanol/methylene chloride (1:20), and methyl=4-[N-(2-(4-chlorophenylsulfonylamino)phenylmethyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminomethyl] benzoate (64 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 3.33 (2H, s), 3.47 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.95-7.32 (7H, m), 7.34-7.54 (3H, m), 7.63 (1H, d, J=8Hz), 7.77 (1H, m), 8.09 (2H, d, J=8Hz), 8.56 (2H, br), 9.78 (1H, br)

特開平5-148233

(43)公開日 平成5年(1993)6月15日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 213/36				
A 6 1 K 31/44	A A H	7252-4C		
	A B F	7252-4C		
	A B N	7252-4C		
	A C B	7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 1(全 38 頁) 最終頁に続く

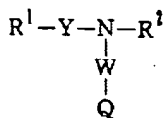
(21)出願番号	特願平4-122109	(71)出願人	000005245 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
(22)出願日	平成4年(1992)5月14日	(72)発明者	伊藤 義邦 つくば市吾妻4-16-4
(31)優先権主張番号	9 1 1 0 7 2 2 7	(72)発明者	澤田 昭彦 つくば市吾妻1-602-208
(32)優先日	1991年5月17日	(72)発明者	浦野 泰治 つくば市松代2-25-10
(33)優先権主張国	イギリス(GB)	(72)発明者	田中 洋和 土浦市乙戸南1-4-8
		(74)代理人	弁理士 関 英男

(54)【発明の名称】 アミン誘導体

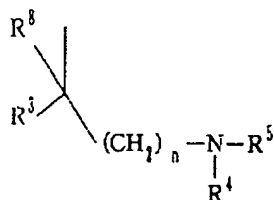
(57)【要約】 (修正有)

【目的】 トロンボキサンA<sub>2</sub>拮抗作用およびトロンボキサンA<sub>2</sub>合成酵素阻害作用を有する新規なアミン誘導体を提供する。

【構成】 下記式：



[式中、R<sup>1</sup>は複素環基、R<sup>2</sup>はカルボキシアル(低級)アルキルなど、Wはオキシ基を有していてもよい低級アルキレン、Yは低級アルキレン、Qは下記式などで示される基：



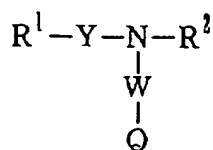
R<sup>3</sup>は水素、低級アルキルなど、R<sup>4</sup>は水素、またはR

<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が結合して低級アルキレンを形成、R<sup>5</sup>は水素またはアシル、R<sup>6</sup>は水素または低級アルキル、nは0または1を示す。]で表わされる化合物またはその塩。

【特許請求の範囲】

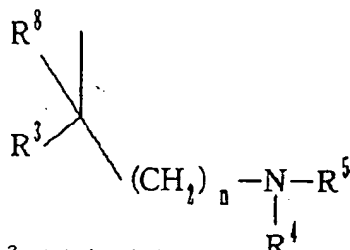
【請求項1】 一般式：

【化1】



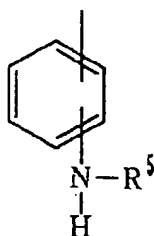
【式中、 $R^1$  は複素環基； $R^2$  はカルボキシアル（低級）アルキル、保護されたカルボキシアル（低級）アルキル、カルボキシ（低級）アルキルアル（低級）アルキル、保護されたカルボキシ（低級）アルキルアル（低級）アルキル、カルボキシ（低級）アルキル、保護されたカルボキシ（低級）アルキル、カルボキシ（低級）アルコキシアル（低級）アルキル、または保護されたカルボキシ（低級）アルコキシアル（低級）アルキル； $W$ はオキシ基を有していてもよい低級アルキレン、 $Y$ は低級アルキレン、 $Q$ は下記の式で示される基：

【化2】



【式中、 $R^3$  は水素、低級アルキル、低級アルケニル、カルボキシ（低級）アルキル、保護されたカルボキシ（低級）アルキル、（低級）アルキルチオ（低級）アルキル、（低級）アルキルスルフィニル（低級）アルキル、（低級）アルキルスルホニル（低級）アルキル、適当な置換基を有していてもよいアリール、またはアル（低級）アルキル、 $R^4$  は水素、または $R^3$ と $R^4$ は互いに結合して低級アルキレンを形成する、 $R^5$ は水素またはアシル、 $R^8$ は水素または低級アルキル、 $n$ は0または1）または、下記の式で示される基：

【化3】



【式中、 $R^5$ は前記と同じである】で表わされる化合物またはその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、トロンボキサン $A_2$ （ $TXA_2$ ）拮抗作用およびトロンボキサン $A_2$ 合成酵

素阻害作用を有する新規なアミン誘導体に関するものであり医療の分野で利用される。

【0002】

【従来の技術】トロンボキサン $A_2$ 拮抗物質は数多く知られているが、この発明の下記一般式（I）で示されるアミン誘導体は知られていない。

【0003】

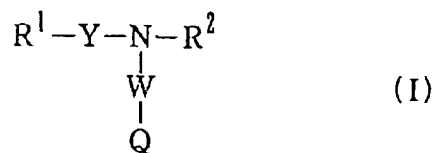
【発明が解決しようとする課題】トロンボキサン $A_2$ 拮抗物質は知られているが、この発明はさらに優れた医薬品の開発を意図してなされたものである。

【0004】

【問題点を解決するための手段】この発明は新規アミン誘導体および医薬として許容されるその塩に関する。さらに詳細にはこの発明は、トロンボキサン $A_2$ （ $TXA_2$ ）拮抗および $TXA_2$ 合成酵素阻害物質であり、従って血栓性疾患（例えば、一過性脳虚血発作、脳卒中、不安定狭心症、心筋梗塞、末梢循環障害、経皮経管冠動脈形成術後の血栓形成、播種性血管内凝固症候群等）、例えば喘息等のアレルギー性疾患、腎炎、消化性潰瘍、片頭痛、糖尿病性神経障害、糖尿病性血管症、経皮経管冠動脈形成術後の再狭窄、成人呼吸窮迫症候群、ショック、例えば肝炎等の肝障害、くも膜下出血後の脳血管攣縮、高血圧症、動脈硬化症、癌転移、体外循環における血栓形成、移植における血栓形成、結膜炎等の予防および／または治療のために有用であり、また腎移植時シクロスポリン等の免疫抑制薬による腎毒を軽減するために有用であり、さらにまた血栓溶解剤との併用による効果の増強などのために有用である新規アミン誘導体および医薬として許容されるその塩に関する。

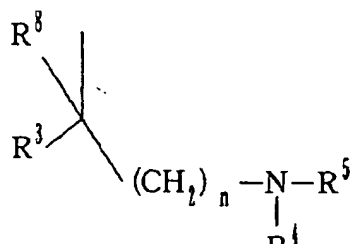
【0005】この発明のアミン誘導体は下記式（I）で示すことができる。

【化4】



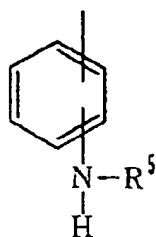
【式中、 $R^1$  は複素環基； $R^2$  はカルボキシアル（低級）アルキル、保護されたカルボキシアル（低級）アルキル、カルボキシ（低級）アルキルアル（低級）アルキル、保護されたカルボキシ（低級）アルキルアル（低級）アルキル、カルボキシ（低級）アルキル、保護されたカルボキシ（低級）アルキル、カルボキシ（低級）アルコキシアル（低級）アルキル、または保護されたカルボキシ（低級）アルコキシアル（低級）アルキル； $W$ はオキシ基を有していてもよい低級アルキレン、 $Y$ は低級アルキレン、 $Q$ は下記の式で示される基：

【化5】



(式中、 $R^3$  は水素、低級アルキル、低級アルケニル、カルボキシ(低級)アルキル、保護されたカルボキシ(低級)アルキル、(低級)アルキルチオ(低級)アルキル、(低級)アルキルスルフィニル(低級)アルキル、(低級)アルキルスルホニル(低級)アルキル、適当な置換基を有していてもよいアリール、またはアル(低級)アルキル、 $R^4$  は水素、または $R^3$  と $R^4$  は互いに結合して低級アルキレンを形成する、 $R^5$  は水素またはアシル、 $R^8$  は水素または低級アルキル、 $n$  は0または1) または、下記の式で示される基；

【化6】

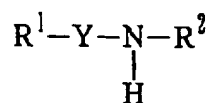


(式中、 $R^5$  は前記と同じである) ]

【0006】 目的化合物(I) および今後示される他の化合物において、不斉炭素原子による光学異性体のような1つまたはそれ以上の一对の立体異性体が存在することが容易に理解され、そのような異性体はこの発明の範囲に含まれる。この発明の目的化合物(I) は下記に説明する製造法によって製造することができる。

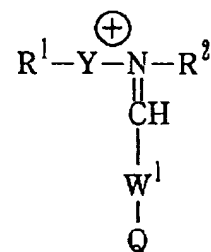
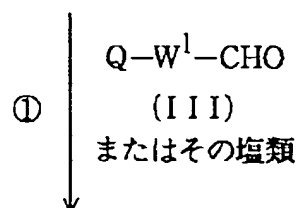
【0007】 製造法(1)

【化7】



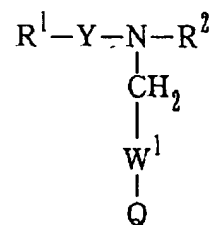
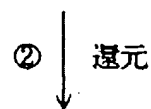
(II)

またはその塩類



(XVI)

またはその塩類

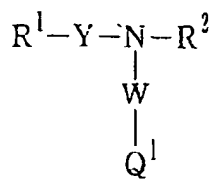


(Ia)

またはその塩類

【0008】 製造法(2)

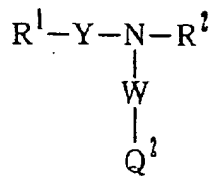
【化8】



(Ib)

またはその塩類

↓ 脱アシル化

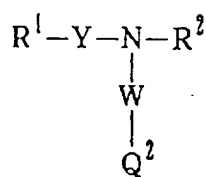


(Ic)

またはその塩類

【0009】製造法(3)

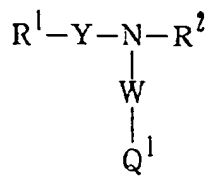
【化9】



(Ic)

またはその塩類

↓ アシル化

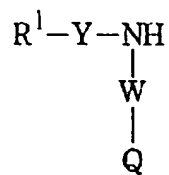


(Ib)

またはその塩類

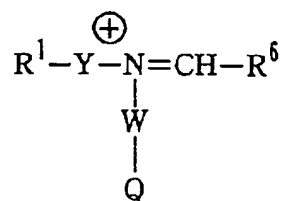
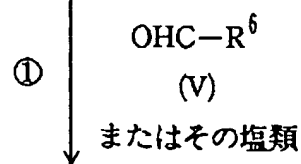
【0010】製造法(4)

【化10】



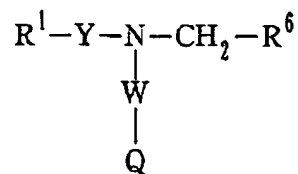
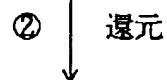
(IV)

またはその塩類



(XVII)

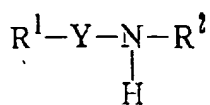
またはその塩類



(Id)

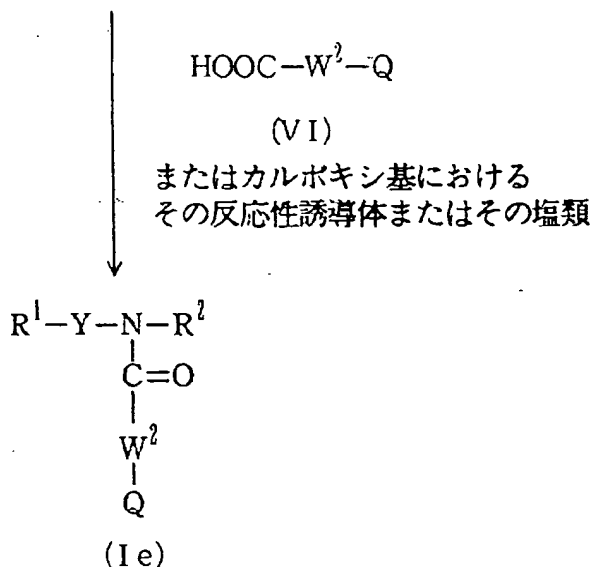
【0011】製造法(5)

【化11】

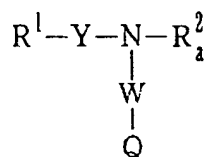


(II)

またはその反応性誘導体  
またはその塩類



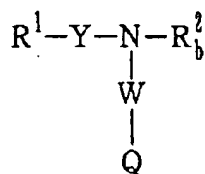
またはその塩類  
【0012】製造法(6)  
【化12】



(If)

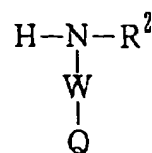
またはその塩類

カルボキシ保護基の  
脱離反応



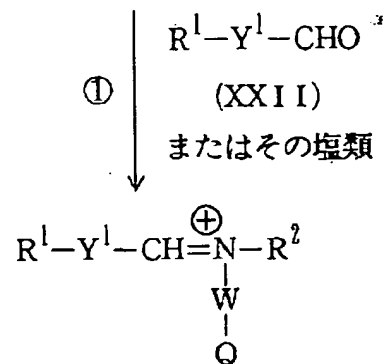
(Ig)

またはその塩類  
【0013】製造法(7)  
【化13】



(XXI)

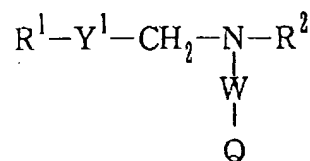
またはその塩類



(XXIII)

またはその塩類

② 還元



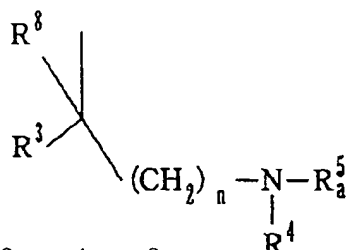
(Ih)

またはその塩類

【0014】式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{Q}$ 、 $\text{Y}$ および $\text{W}$ はそれぞれ前記と同じであり、 $\text{R}^2_a$ は保護されたカルボキシアール（低級）アルキル、保護されたカルボキシ（低級）アルキルアル（低級）アルキル、保護されたカルボキシ（低級）アルキルまたは保護されたカルボキシ（低級）アルコキシアル（低級）アルキル、 $\text{R}^2_b$ はカルボキシアール（低級）アルキル、カルボキシ（低級）アルキルアル（低級）アルキル、カルボキシ（低級）アルキルまたはカルボキシ（低級）アルコキシアル（低級）アルキル、 $\text{W}^1$ は結合、またはオキシ基を有していてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_5$ アルキレン、 $\text{W}^2$ は結合、または $\text{C}_1 - \text{C}_5$ アルキレン、 $\text{Y}^1$ は結合、または $\text{C}_1 - \text{C}_5$ アルキレン、 $\text{R}^6$ はカルボキシアリアル、カルボキシアル（ $\text{C}_1 - \text{C}_5$ ）アルキル、保護されたカルボキシアリアル、保護されたカルボキシアル（ $\text{C}_1 - \text{C}_5$ ）アルキル、カルボキシ（低級）アルキルアリアル、カルボキシ（低級）アルキルアル（ $\text{C}_1 - \text{C}_5$ ）アルキル、保護されたカルボキシ（低級）アルキルアリアル、保護されたカルボキシ（低級）

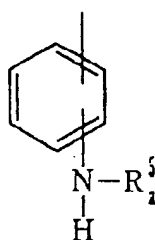
級) アルキルアル ( $C_1 - C_5$ ) アルキル、カルボキシ、カルボキシ ( $C_1 - C_5$ ) アルキル、保護されたカルボキシ、保護されたカルボキシ ( $C_1 - C_5$ ) アルキル、カルボキシ (低級) アルコキシアリール、カルボキシ (低級) アルコキシアル ( $C_1 - C_5$ ) アルキル、保護されたカルボキシ (低級) アルコキシアリールまたは、保護されたカルボキシ (低級) アルコキシアル ( $C_1 - C_5$ ) アルキル、 $Q^1$  は下記の式で示される基:

【化14】



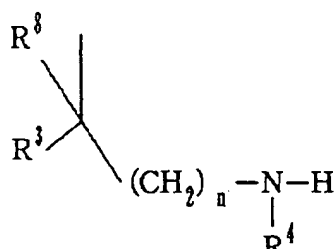
(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$  および  $n$  はそれぞれ前記と同じであり、 $R^5$  はアシルである。) または下記の式で示される基:

【化15】



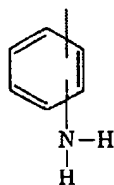
(式中、 $R^5$  は前記と同じである)、および  $Q^2$  は下記の式で示される基:

【化16】



(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$  および  $n$  はそれぞれ前記と同じである。) または下記の式で示される基:

【化17】

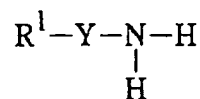


である。

【0015】この発明の出発化合物は下記に説明する製造法によって製造することができる。

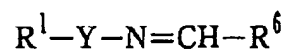
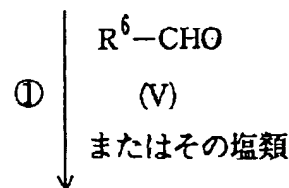
製造法 (A)

【化18】



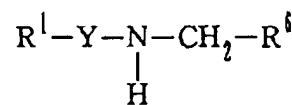
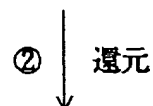
(VII)

またはその塩類



(XVIII)

またはその塩類

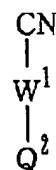


(IIa)

またはその塩類

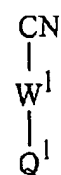
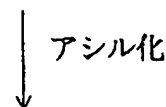
【0016】製造法 (B)

【化19】



(VIII)

またはその塩類



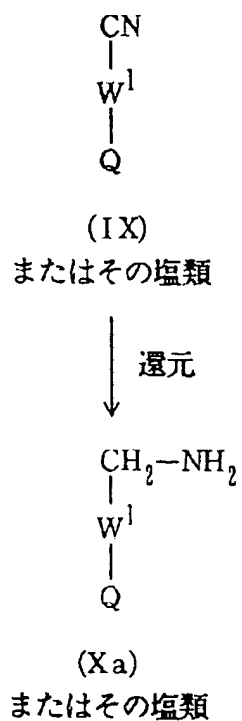
(IXa)

またはその塩類



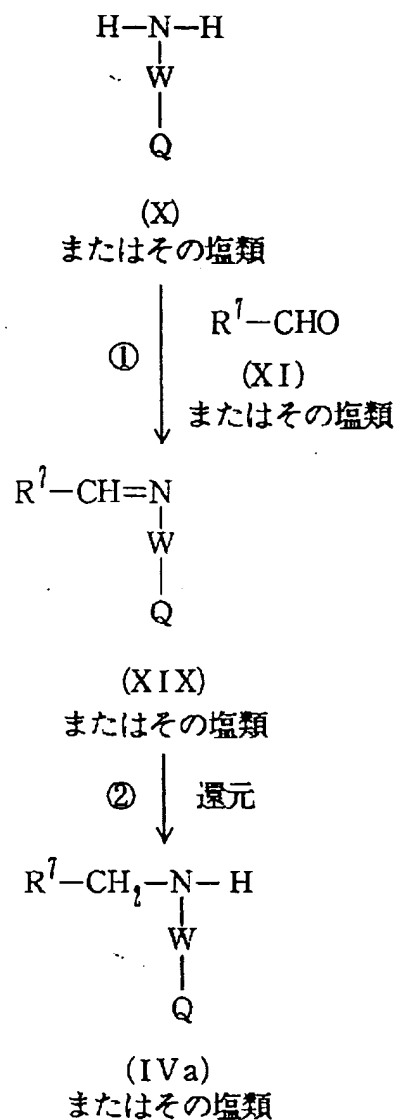
【0017】製造法 (C)

【化20】



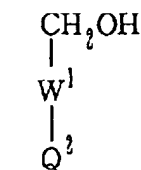
【0018】製造法 (D)

【化21】



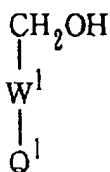
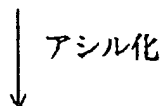
【0019】製造法 (E)

【化22】



(XII)

またはその塩類

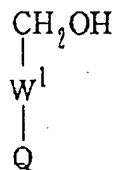


(XIIIa)

またはその塩類

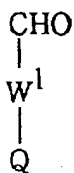
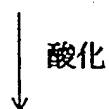
【0020】製造法 (F)

【化23】



(XIII)

またはその塩類

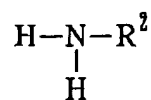


(III)

またはその塩類

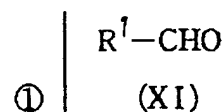
【0021】製造法 (G)

【化24】

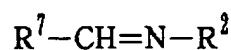


(XIV)

またはその塩類

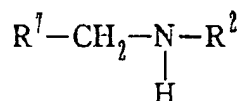
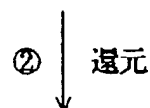


またはその塩類



(XX)

またはその塩類



(IIb)

またはその塩類

式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{Y}$ 、 $\text{W}$ 、 $\text{W}^1$ 、 $\text{Q}$ 、 $\text{Q}^1$  および  $\text{Q}^2$  はそれぞれ前記と同じであり、 $\text{R}^7$  は複素環基、または複素環 ( $\text{C}_1 - \text{C}_5$ ) アルキル、目的化合物

(I) の医薬として許容される好適な塩は、慣用の無毒性の塩であって、アルカリ金属塩（たとえばナトリウム塩、カリウム塩など）およびアルカリ土類金属塩（たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など）などの金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩（たとえばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、 $\text{N}$ 、 $-\text{N}'$  -ジベンジルエチレンジアミン塩など、有機酸との塩（たとえば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、蟻酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩など）、無機酸との塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など）、アミノ酸（たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など）との塩などを挙げることができる。

【0022】本明細書の前記ならびに後期の記載において、本発明の範囲に包含される種々の定義の好適な例および実例を次に詳細に説明する。「低級」なる語は、特記ない限り、炭素原子数1ないし6を意味するものである。「高級」なる語は、特記ない限り、炭素原子数7ないし20を意味するものである。

【0023】「低級アルキル」ならびに「保護されたカルボキシアール（低級）アルキル」、「カルボキシアール（低級）アルキル」、「保護されたカルボキシ（低級）アルキル」、「カルボキシ（低級）アルキル」、「低級アルキルチオ（低級）アルキル」、「アル（低級）アルキル」、「保護されたカルボキシ（低級）アルキルアル（低級）アルキル」、「カルボキシ（低級）アルキルアル（低級）アルキル」、「カルボキシ（低級）アルコキシアル（低級）アルキル」、「（低級）アルキルスルフィニル（低級）アルキル」、「（低級）アルキルスルホニル（低級）アルキル」、「カルボキシ（低級）アルキルアリール」、「カルボキシ（低級）アルキルアル（ $C_1 - C_5$ ）アルキル」、「保護されたカルボキシ（低級）アルキルアリール」および「保護されたカルボキシ（低級）アルキルアル（ $C_1 - C_5$ ）アルキル」における「低級アルキル部分」の好適な例としては、炭素原子数1ないし6の直鎖または分枝アルキル、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、tert-ペンチル、1, 1-ジエチルメチル、ヘキシルなどを挙げることができる。

【0024】「保護されたカルボキシ」ならびに「保護されたカルボキシアール（低級）アルキル」、「保護されたカルボキシ（低級）アルキル」、「保護されたカルボキシアリール」、「保護されたカルボキシ（低級）アルキルアル（低級）アルキル」、「保護されたカルボキシ（低級）アルコキシアル（低級）アルキル」、「保護されたカルボキシ（低級）アルキルアリール」、「保護されたカルボキシ（低級）アルコキシアリール」、「保護されたカルボキシアール（ $C_1 - C_5$ ）アルキル」、「保護されたカルボキシ（ $C_1 - C_5$ ）アルキル」、「保護されたカルボキシ（低級）アルキルアル（ $C_1 - C_5$ ）アルキル」および「保護されたカルボキシ（低級）アルコキシアル（ $C_1 - C_5$ ）アルキル」における「保護されたカルボキシ部分」としてはエステル化されたカルボキシなどを挙げることができる。

【0025】エステル化されたカルボキシの好適なエステル部分としては、適当な置換基を少なくとも1個有していてもよい低級アルキルエステル（たとえばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステル、1-シクロプロピルエチルエステルなど）、たとえば低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステル〔たとえばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1（または2）-アセトキシエチルエステル、1

（または2または3）-アセトキシプロピルエステル、1（または2または3または4）-アセトキシブチルエステル、1（または2）-プロピオニルオキシエチルエステル、1（または2または3）-プロピオニルオキシプロピルエステル、1（または2）-ブチリルオキシエチルエステル、1（または2）-イソブチリルオキシエチルエステル、1（または2）-ピバロイルオキシエチルエステル、1（または2）-ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチリルオキシメチルエステル、2-エチルブチリルオキシメチルエステル、3, 3-ジメチルブチリルオキシメチルエステル、1（または2）-ペンタノイルオキシエチルエステルなど〕、低級アルカンスルホニル（低級）アルキルエステル（たとえば2-メシリエチルエステルなど）、モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルエステル（たとえば2-ヨードエチルエステル、2, 2, 2-トリクロロエチルエステルなど）、低級アルコキシカルボニルオキシ（低級）アルキルエステル（たとえばメトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、2-メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステルなど）、フタリジリデン（低級）アルキルエステル、または（5-低級アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル）（低級）アルキルエステル〔たとえば（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル）メチルエステル、（5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル）メチルエステル、（5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル）エチルエステルなど〕；低級アルケニルエステル（たとえばビニルエステル、アリルエステルなど）；低級アルキニルエステル（たとえばエチニルエステル、プロピニルエステルなど）；適当な置換基を少なくとも1個有していてもよいアル（低級）アルキルエステル、たとえば適当な置換基を少なくとも1個有していてもよいモノ（またはジまたはトリ）フェニル（低級）アルキルエステル（たとえばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3, 4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジ-tert-ブチルベンジルエステルなど）；適当な置換基を1個以上有していてもよいアリールエステル（たとえばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、tert-ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなど）；フタリジルエステルなどを挙げることができる。

【0026】好適な「アシル」としては、カルバモイル；脂肪族アシル基および芳香環を有するアシル基（こ

れは芳香族アシルと称する) または複素環を有するアシル基 (これは複素環アシルと称する) を挙げるができる。

【0027】前記アシルの好適な例を以下に示すと、カルバモイル；脂肪族アシル、たとえば低級または高級アルカノイル (たとえばホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、イコサノイルなど)；低級または高級アルコキシカルボニル (たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、t-ペンチルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニルなど)；低級アルキルカルバモイル (たとえばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイルなど)、低級または高級アルキルスルホニル (たとえばメチルスルホニル、エチルスルホニルなど)；低級または高級アルコキシスルホニル (たとえばメトキシスルホニル、エトキシスルホニルなど)；など；

【0028】芳香族アシル、たとえばアロイル (たとえばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなど)；アル (低級) アルカノイル [たとえばフェニル (低級) アルカノイル (たとえばフェニルアセチル、フェニルプロパノイル、フェニルブタノイル、フェニルイソブチル、フェニルペンタノイル、フェニルヘキサノイルなど)、ナフチル (低級) アルカノイル (たとえばナフチルアセチル、ナフチルプロパノイル、ナフチルブタノイルなど) など]；アル (低級) アルケノイル [たとえばフェニル (低級) アルケノイル (たとえばフェニルプロペノイル、フェニルブテノイル、フェニルメタクリロイル、フェニルペンテノイル、フェニルヘキセノイルなど)、ナフチル (低級) アルケノイル (たとえばナフチルプロペノイル、ナフチルブテノイル、ナフチルペンテノイルなど) など]；アル (低級) アルコキシカルボニル [たとえばフェニル (低級) アルコキシカルボニル (たとえばベンジルオキシカルボニルなど) など]；アリールオキシカルボニル (たとえばフェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニルなど)；アリールオキシ (低級) アルカノイル (たとえばフェノキシアセチル、フェノキシプロピオニルなど)；アリールカルバモイル (たとえばフェニルカルバモイルなど)；アリールチオカルバモイル (たとえばフェニルチオカルバモイルなど)；アリールグリオキシロイル (たとえばフェニルグリオキシロイル、ナフチルグリオキシロイルなど)；アリールスルホニル (たとえばフェニルスルホニル、ナフチルスルホニルなど)；など；

【0029】複素環アシル、たとえば複素環カルボニル；複素環 (低級) アルカノイル (たとえばチエニルアセチル、チエニルプロパノイル、チエニルブタノイル、チエニルペンタノイル、チエニルヘキサノイル、チアゾリルアセチル、チアジアゾリルアセチル、テトラゾリルアセチルなど)；複素環 (低級) アルケノイル (たとえば複素環プロペノイル、複素環ブテノイル、複素環ペンテノイル、複素環ヘキセノイルなど)；複素環グリオキシロイル (たとえばチアゾリルグリオキシロイル、チエニルグリオキシロイルなど)；など；を挙げるができる。前記「複素環カルボニル」、「複素環 (低級) アルカノイル」、「複素環 (低級) アルケノイル」および「複素環グリオキシロイル」における好適な複素環部分とは、より詳しくは、酸素、硫黄、窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも1個有する飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基を意味する。特に好ましい複素環基としては、たとえば

【0030】窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、(より好ましくは5または6員)の不飽和複素単環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジルおよびそのN-オキシド、ジヒドロピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピリダジニル (たとえば2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジニルなど)、トリアゾリル (たとえば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど)、テトラゾリル (たとえば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど) など；窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員 (より好ましくは5または6員)の飽和複素単環基、たとえばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニルなど；窒素原子1ないし4個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリルなど；

【0031】酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員 (より好ましくは5または6員)の不飽和複素単環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル (たとえば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど) など；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員 (より好ましくは5または6員)の飽和複素単環基、たとえばモルホリニル、シドノニルなど；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど；

【0032】硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員 (より好ましくは5または6員)の不飽和複素単環基、たとえばチアゾリル、イ

ソチアゾリル、チアジアゾリル（たとえば1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリルなど）、ジヒドロチアジニルなど；硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の不飽和複素単環基、たとえばチアゾリジニルなど；硫黄原子1ないし2個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の不飽和複素単環基、たとえばチエニル、ジヒドロジチエニル、ジヒドロジチオニルなど；硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど；

【0033】酸素原子1個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の不飽和複素単環基、たとえばフリルなど；酸素原子1個および硫黄原子1ないし2個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の不飽和複素単環基、たとえばジヒドロオキサチエニルなど；硫黄原子1ないし2個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチエニル、ベンゾチエニルなど；酸素原子1個および硫黄原子1ないし2個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾオキサチエニルなど；などを挙げることができる。前記アシル部分は、同じまたは異なる1ないし10個の適当な置換基、たとえばハロゲン（たとえばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素）、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、低級アルキル（たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）、低級アルコキシ（たとえば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなど）など、を有していてもよい。

【0034】好適な「複素環基」ならびに「複素環（ $C_1-C_5$ ）アルキル」における「複素環部分」の好適な例としては、前記のものを挙げることができる。好適な「アリール」ならびに「保護されたカルボキシアル（低級）アルキル」、「カルボキシアル（低級）アルキル」、「アル（低級）アルキル」、「カルボキシアリール」、「カルボキシアル（ $C_1-C_5$ ）アルキル」、「保護されたカルボキシアリール」、「保護されたカルボキシアル（ $C_1-C_5$ ）アルキル」、「カルボキシ（低級）アルキルアル（低級）アルキル」、「保護されたカルボキシ（低級）アルキルアル（低級）アルキル」、「カルボキシ（低級）アルコキシアル（低級）アルキル」、「保護されたカルボキシ（低級）アルコキシアル（低級）アルキル」、「カルボキシ（低級）アルキルアリール」、「カルボキシ（低級）アルキルアル（ $C_1-C_5$ ）アルキル」、「保護されたカルボキシ（低級）アルキルアリール」、「保護されたカルボキシ（低級）アルキルアル（ $C_1-C_5$ ）アルキル」、「カルボ

キシ（低級）アルコキシアリール」、「カルボキシ（低級）アルコキシアル（ $C_1-C_5$ ）アルキル」、「保護されたカルボキシ（低級）アルコキシアリール」および「保護されたカルボキシ（低級）アルコキシアル（ $C_1-C_5$ ）アルキル」における「アリール部分」の好適な例としては、フェニル、ナフチルなどが挙げられ、なかでもより好ましいのはフェニルである。

【0035】好適な「低級アルキレン」としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、エチルエチレン、プロピレンなどの直鎖または分枝アルキレンを挙げることができる、なかでもより好ましいものとしては $C_1-C_4$ アルキレンを挙げることができる。好適な「（ $C_1-C_5$ ）アルキレン」としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、メチルメチレン、エチルエチレン、プロピレンなどの直鎖または分枝アルキレンを挙げることができる。

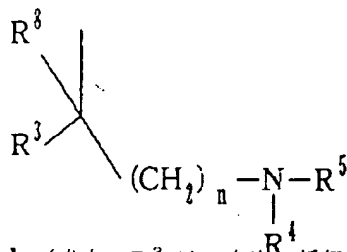
「カルボキシアル（ $C_1-C_5$ ）アルキル」、「保護されたカルボキシアル（ $C_1-C_5$ ）アルキル」、「カルボキシ（ $C_1-C_5$ ）アルキル」、「保護されたカルボキシ（ $C_1-C_5$ ）アルキル」、「複素環（ $C_1-C_5$ ）アルキル」、「カルボキシ（低級）アルキルアル（ $C_1-C_5$ ）アルキル」、「保護されたカルボキシ（低級）アルキルアル（ $C_1-C_5$ ）アルキル」、「カルボキシ（低級）アルコキシアル（ $C_1-C_5$ ）アルキル」および「保護されたカルボキシ（低級）アルコキシアル（ $C_1-C_5$ ）アルキル」における「（ $C_1-C_5$ ）アルキル部分」の好適な例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、*tert*-ペンチルなどの直鎖または分枝アルキルを挙げることができる。

【0036】「カルボキシ（低級）アルコキシアル（低級）アルキル」、「保護されたカルボキシ（低級）アルコキシアル（低級）アルキル」、「カルボキシ（低級）アルコキシアリール」、「カルボキシ（低級）アルコキシアル（ $C_1-C_5$ ）アルキル」、「保護されたカルボキシ（低級）アルコキシアリール」および「保護されたカルボキシ（低級）アルコキシアル（ $C_1-C_5$ ）アルキル」における「低級アルコキシ部分」の好適な例としては、炭素原子数1ないし6の直鎖または分枝アルコキシ、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、*tert*-ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどを挙げることができる。

【0037】「好適な置換基を有していてもよいアリール」における好適な「置換基」としては、前記のアリールなどを挙げることができる。目的化合物（I）の好ましい例は以下の通りである。 $R^1$  は、窒素原子1ないし

4個を有する5または6員の不飽和複素単環基（より好ましくは窒素原子1ないし2個を有する5または6員の不飽和複素単環基、最も好ましいのはピリジル）、 $R^2$ は、カルボキシフェニル（低級）アルキル、保護されたカルボキシフェニル（低級）アルキル〔より好ましくはエステル化されたカルボキシフェニル（低級）アルキル、最も好ましいのは低級アルコキシカルボニルフェニル（低級）アルキル〕、カルボキシ（低級）アルキル、保護されたカルボキシ（低級）アルキル〔より好ましくはエステル化されたカルボキシ（低級）アルキル、最も好ましいのは低級アルコキシカルボニル（低級）アルキル〕、カルボキシ（低級）アルキルフェニル（低級）アルキル、保護されたカルボキシ（低級）アルキルフェニル（低級）アルキル〔より好ましくはエステル化されたカルボキシ（低級）アルキルフェニル（低級）アルキル、最も好ましいのは低級アルコキシカルボニル（低級）アルキルフェニル（低級）アルキル〕、カルボキシ（低級）アルコキシフェニル（低級）アルキル、または保護されたカルボキシ（低級）アルコキシフェニル（低級）アルキル〔より好ましくはエステル化されたカルボキシ（低級）アルコキシフェニル（低級）アルキル、最も好ましいのは低級アルコキシカルボニル（低級）アルコキシフェニル（低級）アルキル〕、 $W$ はオキソ基を有していてもよい低級アルキレン、 $Y$ は低級アルキレン、 $Q$ は下記の式で示される基：

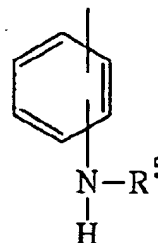
【化25】



【0038】（式中、 $R^3$ は、水素；低級アルキル；低級アルケニル；低級アルキルチオ（低級）アルキル；低級アルキルスルフィニル（低級）アルキル；低級アルキルスルホニル（低級）アルキル；カルボキシ（低級）アルキル；保護されたカルボキシ（低級）アルキル〔より好ましくはエステル化されたカルボキシ（低級）アルキル、最も好ましいものは低級アルコキシカルボニル（低級）アルキル〕；低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンおよびアリールからなる群より選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいフェニル〔より好ましいものはアリールを有していてもよいフェニル、最も好ましいものはフェニルまたはビフェニル〕、またはアル（低級）アルキル〔より好ましくは、フェニル（低級）アルキル〕、 $R^4$ は、水素、または $R^3$ と $R^4$ は互いに結合して低級アルキレンを形成する、 $R^5$ 、水素、低級アルコキシカルボニル、またはハロゲン、低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群より選ばれる置換基を

1ないし3個有していてもよいアリールスルホニル〔より好ましくはハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを有していてもよいアリールスルホニル、最も好ましいのはハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを有していてもよいフェニルスルホニル〕、 $R^8$ は水素または低級アルキル、および $n$ は0または1）または下記の式で示される基：

【化26】



（式中、 $R^5$ は前記と同じである）である。

【0039】目的化合物および原料化合物の製造法を次に詳細に説明する。

製造法（1）-1

化合物（XVI）またはその塩は、化合物（II）またはその塩を化合物（III）またはその塩と反応させることにより製造することができる。本反応は、通常、水、アルコール（たとえばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど）、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、 $N$ 、 $N$ -ジメチルアセタミド、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミドなどの慣用の溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。これらの溶媒のうち、親水性溶媒は水との混合物として使用することもできる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で行われる。本反応は、無機または有機酸（たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、臭化水素酸など）の存在下で行うのが好ましい。

【0040】製造法（1）-2

化合物（Ia）またはその塩は、化合物（XVI）またはその塩を還元反応に付すことによって製造することができる。還元は、化学還元および接触還元を含む慣用の方法に従って行われる。化学還元を用いる好適な還元剤としては、水素化物（たとえばヨウ化水素、硫化水素、水素化アルミニウムリチウム、水素化硼素ナトリウム、水素化シアノ硼素ナトリウムなど）または金属（たとえば錫、亜鉛、鉄など）または金属化合物（たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど）と有機または無機酸（たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、 $p$ -トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など）との組合せを挙げることができる。接触還元を用いる好適な触媒としては、白金触媒〔たとえば白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線など〕、パラジウム触媒（たとえばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイドパラジウム、パラ

ジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウムなど]、ニッケル触媒（たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど）、コバルト触媒（たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど）、鉄触媒（たとえば還元鉄、ラネー鉄など）、銅触媒（たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など）などを挙げることができる。還元は、無機または有機酸（たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、臭化水素酸など）の存在下で行うことが好ましい。反応は、通常、水、アルコール（たとえばメタノール、エタノールなど）、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどの溶媒、それらの混合物、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒などの溶媒中で行われる。また、前記酸が液状の場合、これらは溶媒として使用することもできる。本反応の反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

#### 【0041】製造法（2）

化合物（I c）またはその塩は、化合物（I b）またはその塩を脱アシル化反応に付すことによって製造することができる。本反応の好適な方法としては、加水分解、還元などの慣用の方法を挙げることができる。

##### （i）加水分解

本加水分解は、塩基またはルイス酸を含む酸の存在下で行うことが好ましい。好適な塩基としては、アルカリ金属（たとえばナトリウム、カリウムなど）、それらの水酸化物または炭酸塩または重炭酸塩、トリアルキルアミン（たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど）、ピコリン、1，5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5，1，4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7などの無機塩基および有機塩基を挙げることができる。好適な酸としては、有機酸（たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など）および無機酸（たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素など）を挙げることができる。トリハロ酢酸（たとえばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など）などのルイス酸を用いる脱離は、カチオン捕捉剤（たとえばアニソール、フェノールなど）の存在下で行うのが好ましい。反応は、通常、水、アルコール（たとえばメタノール、エタノールなど）、塩化メチレン、テトラヒドロフランなどの溶媒、それらの混合物、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒などの溶媒中で行われる。液状の塩基または酸は溶媒として使用することもできる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

##### 【0042】（ii）還元

還元は、化学還元および接触還元を含む慣用の方法に従って行われる。化学還元を用いる好適な還元剤としては、金属（たとえば錫、亜鉛、鉄など）または金属化合物（たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど）と有機また

は無機酸（たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など）との組合せを挙げることができる。接触還元を用いる好適な触媒としては、白金触媒[たとえば白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線など]、パラジウム触媒（たとえばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウムなど）、ニッケル触媒（たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど）、コバルト触媒（たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど）、鉄触媒（たとえば還元鉄、ラネー鉄など）、銅触媒（たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など）などの慣用のものを挙げることができる。本還元は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、メタノール、エタノール、プロパノール、N，N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、それらの混合物などの溶媒中で行われる。さらに、化学還元を用いられる前記の酸が液状である場合、これらは溶媒として用いることもできる。本還元の反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

#### 【0043】製造法（3）

化合物（I b）またはその塩は、化合物（I c）またはその塩をアシル化反応に付すことによって製造することができる。本アシル化反応に用いる好適なアシル化剤としては、式：



（式中、 $R^5_a$ はアシルを示す）で表わされる化合物またはその反応性誘導体またはその塩を挙げることができる。化合物（XV）の好適な反応性誘導体としては、酸ハライド、酸無水物、活性アミド、活性エステル、イソシアン酸塩などを挙げることができる。好適な例としては、酸塩化物、酸アジド；置換燐酸（たとえばジアルキル燐酸、フェニル燐酸、ジフェニル燐酸、ジベンジル燐酸、ハロゲン化燐酸など）、ジアルキル亜燐酸、亜硫酸、チオ硫酸、アルカンスルホン酸（たとえばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸など）、硫酸、アルキル炭酸、脂肪族カルボン酸（たとえばピバル酸、吉草酸、イソ吉草酸、2-エチル酪酸またはトリクロロ酢酸など）または芳香族カルボン酸（たとえば安息香酸など）などの酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性アミド；または活性エステル（たとえばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル[ $(CH_3)_2N^+=CH-$ ]エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2，4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フ

フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、*p*-ニトロフェニルチオエステル、*p*-クレシルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステルなど) またはN-ヒドロキシ化合物(たとえばN, N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾールなど) とのエステル; 置換または非置換アリールイソシアネート; 置換または非置換アリールイソチオシアネート; などを挙げることができる。これらの反応性誘導体は、使用する化合物(XV)の種類に応じて適宜選択すればよい。

【0044】反応は、通常、水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジンなどの慣用の溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。これらの慣用の溶媒は、水との混合物として使用することもできる。本反応において化合物(XV)を遊離酸の形またはその塩の形で用いる場合、反応は慣用の縮合剤、たとえばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド; N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド; N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド; N, N'-ジエチルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド; N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド; N, N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール); ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン; ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン; エトキシアセチレン; 1-アルコキシ-1-クロロエチレン; トリアルキルホスファイト; ポリリン酸エチル; ポリリン酸イソプロピル; オキシ塩化リン(塩化ホスホリル); 三塩化リン; 塩化チオニル; 塩化オキサリル; トリフェニルホスフィン; 2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩; 水酸化2-エチル-5-(*m*-スルホフェニル)イソオキサゾリウム分子内塩; 1-(*p*-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール; N, N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、オキシ塩化リンなどと反応させて調製されるいわゆるビルスマイヤー試薬などの存在下で行うことが好ましい。本反応は、アルカリ金属重炭酸塩、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N, N-ジ(低級)アルキルベンジルアミンなどの無機または有機塩基の存在下で行うこともできる。反応温度はとくに限定されず、通常、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

【0045】製造法(4)-1

化合物(XVII)またはその塩は、化合物(IV)またはその塩を化合物(V)またはその塩と反応させることによって製造することができる。反応は、通常、水、アルコール(たとえばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど)、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、N, N-ジメチルアセタミド、N, N-ジメチルホルムアミドなどの慣用の溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加熱下で反応は行われる。本反応は、無機または有機酸(たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、臭化水素酸など)の存在下で行うことが好ましい。

【0046】製造法(4)-2

化合物(Id)またはその塩は、化合物(XVII)またはその塩を還元反応に付すことによって製造することができる。本還元は、前記製造法(1)-2と同様に行うことができるので、この反応で用いる試薬および反応条件(たとえば溶媒、反応温度など)としては、製造法(1)-2で説明したものをそのまま挙げるができる。

【0047】製造法(5)

化合物(Ie)またはその塩は、化合物(II)またはその反応性誘導体またはその塩を化合物(VI)またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることによって製造することができる。化合物(II)の好適な反応性誘導体としては、化合物(II)とビス(トリメチルシリル)アセタミド、モノ(トリメチルシリル)アセタミド[たとえばN-(トリメチルシリル)アセタミド]、ビス(トリメチルシリル)尿素などのシリル化合物との反応によって得られるシリル誘導体、化合物(II)と三塩化リンやホスゲンとの反応によって得られる誘導体などを挙げるができる。

【0048】化合物(VI)のカルボキシ基における反応性誘導体の好適な例としては、酸ハライド、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどを挙げるができる。前記反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物、酸アジド; 置換リン酸(たとえばジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸など)、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸(たとえばメタンスルホン酸など)、脂肪族カルボン酸(たとえば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、吉草酸、イソ吉草酸、2-エチル酪酸またはトリクロロ酢酸など)または芳香族カルボン酸(たとえば安息香酸など)などの酸との混合酸無水物; 対称酸無水物; イミダゾール、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性アミド; または活性エステル(たとえばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノ



メチル  $[(CH_3)_2 N^+ = CH-]$  エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレシルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステルなど) またはN-ヒドロキシ化合物 (たとえばN, N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールなど) とのエステル; などを挙げる事ができる。これらの反応性誘導体は、使用する化合物(VI)の種類に応じて適宜選択すればよい。

【0049】反応は、通常、水、アルコール (たとえばメタノール、エタノールなど)、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジンなどの慣用の溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。これらの慣用の溶媒は、水との混合物として使用することもできる。本反応において、化合物(VI)を遊離酸の形またはその塩の形で使用する場合、反応は慣用の縮合剤、たとえばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド; N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド; N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド; N, N'-ジエチルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド; N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド; N, N'-カルボニルビス-(2-メチルイミダゾール); ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン; ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン; エトキシアセチレン; 1-アルコキシ-1-クロロエチレン; トリアルキルホスファイト; ポリリン酸エチル; ポリリン酸イソプロピル; オキシ塩化リン (塩化ホスホリル); 三塩化リン; 塩化チオニル; 塩化オキサリル; ハロ蟻酸低級アルキル (たとえばクロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソプロピルなど); トリフェニルホスフィン; 2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソキサゾリウム塩; 水酸化2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソキサゾリウム分子内塩; 1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール; N, N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロ蟻酸トリクロロメチル、オキシ塩化リンなどと反応させて調製されるいわゆるビルスマイヤー試薬などの存在下で行うことが好ましい。本反応は、アルカリ金属重炭酸塩、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、N-(低

級)アルキルモルホリン、N, N-ジ(低級)アルキルベンジルアミンなどの無機または有機塩基の存在下で行うこともできる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

#### 【0050】製造法(6)

化合物(Ig)またはその塩は、化合物(I f)またはその塩をカルボキシ保護基の脱離反応に付することによって製造することができる。本反応は、加水分解、還元などの慣用の方法に従って行われる。本加水分解は、塩基またはルイス酸を含む酸の存在下で行うことが好ましい。好適な塩基としては、アルカリ金属 (たとえばナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属 (たとえばマグネシウム、カルシウムなど)、それらの水酸化物または炭酸塩または重炭酸塩、トリアルキルアミン (たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど)、ピコリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノネン-5, 1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン-7などの無機塩基および有機塩基を挙げる事ができる。好適な酸としては、有機酸 (たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など) および無機酸 (たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素など) を挙げる事ができる。トリハロ酢酸 (たとえばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など) などのルイス酸を用いる脱離は、カチオン捕捉剤 (たとえばアニソール、フェノールなど) の存在下で行うのが好ましい。反応は、通常、水、アルコール (たとえばメタノール、エタノールなど)、塩化メチレン、テトラヒドロフランなどの溶媒、それらの混合物、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒などの溶媒中で行われる。液状の塩基または酸は溶媒として使用することもできる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。本脱離反応に用いられる還元方法としては、化学還元および接触還元を挙げる事ができる。

【0051】化学還元に用いる好適な還元剤としては、金属 (たとえば錫、亜鉛、鉄など) または金属化合物 (たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど) と有機または無機酸 (たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など) との組合せを挙げる事ができる。接触還元を用いる好適な触媒としては、白金触媒 [たとえば白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線など)、パラジウム触媒 (たとえばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウムなど)、ニッケル触媒 (たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど)、コバルト触媒 (たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど)、鉄触媒 (たとえば還元鉄、ラネー鉄など)、銅触媒 (たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など) などの慣用の

ものを挙げる事ができる。本還元は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、メタノール、エタノール、プロパノール、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合物などの溶媒中で行われる。さらに、化学還元用いられる前記の酸が液状である場合、これらは溶媒として用いることもでき、また、接触還元用いられる好適な溶媒としては、前記の溶媒、その他慣用の溶媒、たとえばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アルコール（たとえばメタノール、エタノールなど）など、それらの混合物などを挙げる事ができる。本還元反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

#### 【0052】製造法(7)-1

化合物(XXI I)またはその塩は、化合物(XXI)またはその塩を化合物(XXI I)またはその塩と反応させることによって製造することができる。反応は、通常、水、アルコール（たとえばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど）、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、N, N-ジメチルアセタミド、N, N-ジメチルホルムアミドなどの慣用の溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。本反応は、無機または有機酸（たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、臭化水素酸など）の存在下で行うことが好ましい。

#### 【0053】製造法(7)-2

化合物(Ih)またはその塩は、化合物(XXI I I)またはその塩を還元反応に付すことによって製造することができる。本還元は、前記製造法(1)-2と同様にして行うことができるので、この反応で用いる試薬および反応条件（たとえば溶媒、反応温度など）としては、製造法(1)-2で説明したものをそのまま挙げる事ができる。製造法(1)~(7)で得られる目的化合物が遊離形の場合、これらは慣用の方法で医薬として許容される塩に変換することができる。

#### 【0054】製造法(A)-1

化合物(XVII I)またはその塩は、化合物(VI I)またはその塩を化合物(V)またはその塩と反応させることによって製造することができる。反応は、通常、水、アルコール（たとえばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど）、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、N, N-ジメチルアセタミド、N, N-ジメチルホルムアミドなどの慣用の溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。これらの溶媒のうち、親水性溶媒は水との混合物として使用することができる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。本反応は、無機または有機酸（たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、

塩酸、臭化水素酸など）の存在下で行うことが好ましい。

#### 【0055】製造法(A)-2

化合物(II a)またはその塩は、化合物(XVII I)またはその塩を還元反応に付すことによって製造することができる。この還元は、前記製造法(1)-2と同様にして行うことができるので、使用される試薬および反応条件（たとえば溶媒、反応温度など）としては、製造法(1)-2で説明したものをそのまま挙げる事ができる。

#### 【0056】製造法(B)

化合物(IX a)またはその塩は、化合物(VII I)またはその塩をアシル化反応に付すことによって製造することができる。このアシル化は、前記製造法(3)と同様にして行うことができるので、用いられる試薬および反応条件（たとえば溶媒、反応温度など）としては、製造法(3)で説明したものをそのまま挙げる事ができる。

#### 【0057】製造法(C)

化合物(X a)またはその塩は、化合物(IX)またはその塩を還元反応に付すことによって製造することができる。この還元は、前記製造法(1)-2と同様にして行うことができるので、用いられる試薬および反応条件（たとえば溶媒、反応温度など）としては、製造法(1)-2で説明したものをそのまま挙げる事ができる。

#### 【0058】製造法(D)-1

化合物(IX X)またはその塩は、化合物(X)またはその塩を化合物(XI)またはその塩と反応させることによって製造することができる。反応は、通常、水、アルコール（たとえばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど）、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、N, N-ジメチルアセタミド、N, N-ジメチルホルムアミドなどの慣用の溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。これらの溶媒のうち、親水性溶媒は水との混合物として使用することができる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。本反応は、無機または有機酸（たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、臭化水素酸など）の存在下で行うことが好ましい。

#### 【0059】製造法(D)-2

化合物(IV a)またはその塩は、化合物(IX X)またはその塩を還元反応に付すことによって製造することができる。この還元は、前記製造法(1)-2と同様にして行うことができるので、用いられる試薬および反応条件（たとえば溶媒、反応温度など）としては、製造法(1)-2で説明したものをそのまま挙げる事ができる。

#### 【0060】製造法(E)

化合物(X I I I a)またはその塩は、化合物(X I I)またはその塩をアシル化反応に付すことによって製造することができる。このアシル化は、前記製造法

(3)と同様に行うことができるので、用いられる試薬および反応条件(たとえば溶媒、反応温度など)としては、製造法(3)で説明したものをそのまま挙げることができる。

#### 【0061】製造法(F)

化合物(I I I)またはその塩は、化合物(X I I I)またはその塩を酸化反応に付すことによって製造することができる。酸化は、第一級アルコールをアルデヒドに酸化させる慣用の方法で行うことができ、好適な酸化剤としては、ジメチルスルホキシド、ジメチルスルホキシドと塩化オキサリルの組合せ、ピリジンと三酸化クロムとの組合せ、クロロクロム酸ピリジニウム、重クロム酸ピリジニウム、酸素酸、たとえば過ヨウ素酸塩(たとえば過ヨウ素酸ナトリウムなど)、過酸、たとえば過安息香酸(たとえば過安息香酸、*m*-クロロ過安息香酸など)などを挙げるができる。反応は、通常、水、アルコール(たとえばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど)、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルアセタミド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミドなどの慣用の溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。これらの溶媒のうち、親水性溶媒は水との混合物として用いることもできる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

#### 【0062】製造法(G)-1

化合物(X X)またはその塩は、化合物(X I V)またはその塩を化合物(X I)またはその塩と反応させることによって製造することができる。反応は、通常、水、アルコール(たとえばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど)、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、*N*, *N*-ジメチルアセタミド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミドなどの慣用の溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。これらの溶媒のうち、親水性溶媒は水との混合物として使用することができる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。本反応は、無機または有機酸(たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、臭化水素酸など)の存在下で行うことが好ましい。

#### 【0063】製造法(G)-2

化合物(I I b)またはその塩は、化合物(X X)またはその塩を還元反応に付すことによって製造することができる。この還元は、前記製造法(1)-2と同様に行うことができるので、用いられる試薬ならびに反応条件(たとえば溶媒、反応温度など)は製造法(1)-2で説明したものをそのまま挙げるができる。製造法(1)~(7)および(A)~(G)の目的化合物、

原料化合物およびそれらの反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(I)で例示したものを挙げるができる。この発明の目的化合物(I)および医薬として許容されるその塩類はトロンボキサン $A_2$ (TXA $_2$ )拮抗およびTXA $_2$ 合成酵素阻害物質である。以下目的化合物(I)の幾つかの生物学的試験結果を示して説明する。

#### 【0064】試験化合物

4-[N-[ (2S)-2-(4-(クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチルブチル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸

[以下、試験化合物(1)と称す]

4-[N-[ (2S, 3S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチルペンチル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸

[以下、試験化合物(2)と称す]

#### 【0065】試験1

マロンジアルデヒド(MDA)産生抑制作用

(a)試験方法:家兎全血を1/10容の3.8%(w/v)クエン酸三ナトリウムで抗凝固処理した。1000rpmで20分間遠心した後、富血小板血漿(PRP)を集めた。PRP中の血小板を1%(w/v)シュウ酸アンモニウム-0.02%サポニン混合溶液で洗浄し、最終濃度 $2 \times 10^9$ 個/mlとなるように5mMリン酸緩衝生理食塩液(PBS)に懸濁した。血小板懸濁液(900 $\mu$ l)を種々の濃度の試験化合物または対照として溶媒と37℃で5分間プレインキュベートした。2.5mMのアラキドン酸を加えて反応を開始させた。3分後に1mlのチオバルビツール酸(TBA)試薬を加えて、十分に混合した。10分間煮沸し3000rpmで10分間遠心した。上清を分光光度計を用いて532nmで測定した。IC $_{25}$ (MDA生成を25%抑制する濃度)をグラフから算出した。マロンジアルデヒド(MDA)はTXA $_2$ 合成と同時に産生する。従って、MDA産生抑制はTXA $_2$ 合成の抑制を示す。

#### 【0066】(b)試験結果:

試験化合物(I)のIC $_{25}$ : $1.7 \times 10^8$ (M)

#### 試験2

TXA $_2$ シンセターゼの阻害

(a)試験方法:ヒト全血を健常男性志願者から採取し、3.8%(w/v)クエン酸三ナトリウムで抗凝固処理した。クエン酸加全血(0.45ml)を5 $\mu$ lの種々の濃度試験化合物または対照として溶媒と2回ずつ37℃で10分間プレインキュベートした。 $2 \times 10^2$ MCaCl $_2$ -400U/mlトロンビン混合溶液を添加して反応を開始し、37℃で1時間インキュベートした。インキュベート後反応混合液を4℃、10000rpmで5分間遠心した。上清中のTXB $_2$ をラジオイムノアッセイで測定した。IC $_{50}$ (TXB $_2$ 産生を50%阻害する濃度)をグラフから算出した。

【0067】(b) 試験結果:

試験化合物(2)の $IC_{50}$ :  $3.5 \times 10^{-7}$  (M)

目的化合物(1)または医薬として許容されるその塩類は、人を含む哺乳動物に通常カプセル、マイクロカプセル、錠剤、顆粒、粉剤、トローチ、シロップ、エアロゾル、吸入剤、溶液、注射液、点眼剤、点鼻剤、懸濁液、エマルジョン、坐薬、軟膏等のような常用の医薬組成物の形で投与することができる。この発明の医薬組成物は、例えば蔗糖、でんぷん、マンニト、ソルビット、乳糖、ぶどう糖、セルロース、タルク、磷酸カルシウム、炭酸カルシウム等の賦形剤、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ゼラチン、アラビヤゴム、ポリエチレングリコール、蔗糖、でんぷん等の結合剤、例えばでんぷん、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースのカルシウム塩、ヒドロキシプロピルでんぷん、グリコールでんぷんナトリウム、炭酸水素ナトリウム、磷酸カルシウム、クエン酸カルシウム等の崩壊剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム等の滑剤、例えばクエン酸、メントール、グリシン、オレンジ末等の芳香剤、たとえば安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン等の保存剤、例えばクエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸等の安定剤、例えばメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸アルミニウム等の懸濁剤、分散剤、例えば水のような水性希釈剤、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、白色ワセリン等のペースワックスのような医薬に常用される種々の有機または無機担体物質を含有していることができる。有効成分は通常単位投与量0.01mg/kgないし50mg/kgを1日1回ないし4回投与すればよい。しかしながら、上記投与量は患者の年齢、体重、条件または投与方法によって増減してもよい。

【0068】以下の製造例および実施例にそって本発明をさらに詳細に説明する。

製造例1

3-ピリジルメチルアミン(8.08g)と4-ホルミル安息香酸メチル(12.02g)のメタノール(130ml)溶液に攪拌下酢酸(7.0ml)を数回に分けて0℃で加える。この混合物に水素化シアノ硼素ナトリウム(2.44g)を数回に分けて0℃で加え、混合物を室温で4.5時間攪拌する。メタノールを留去し、残留物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出する。抽出物を食塩水で洗浄後乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかける。酢酸エチルで溶出して、4-[N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル(13.81g)を得る。

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 3.81 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.91 (3H, s), 7.27 (1H, dd, J=4, 8Hz), 7.43 (2H, d, J=8Hz), 7.

71 (1H, m), 8.02 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (1H, m), 8.58 (1H, d, J=0.5Hz)

【0069】製造例2

(1) 2-フェニル-2-アミノアセトニトリル塩酸塩(1.97g)とピリジン(3ml)の塩化メチレン(10ml)溶液に塩化4-クロロベンゼンスルホニル(2.47g)を攪拌下室温で加える。混合物を室温で6.5時間攪拌する。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化メチレンで抽出する。抽出物を食塩水で洗浄後乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかける。酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で溶出して、2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-フェニルアセトニトリル(3.13g)を得る。

NMR ( $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ ): 5.91 (1H, d, J=9Hz), 7.40 (5H, s), 7.71 (2H, d, J=8Hz), 7.87 (2H, d, J=8Hz), 9.44 (1H, d, J=9Hz)

製造例2-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

(2) 2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-(4-ビフェニル)アセトニトリル

NMR ( $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ ): 5.98 (1H, d, J=10Hz), 7.33-8.02 (13H, m), 9.48 (1H, d, J=10Hz)

【0070】製造例3

(1) 水素化アルミニウムリチウム(143mg)のテトラヒドロフラン(20ml)中懸濁液に攪拌下2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-(4-ビフェニル)アセトニトリル(1.284g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を窒素雰囲気下0℃で加え、混合物を4時間還流する。冷却後、反応混合物に無水硫酸ナトリウムを加え、混合物を濾過する。濾液を蒸発操作に付す。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。メタノール-塩化メチレン(1:20)で溶出して、2-(4-ビフェニル)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチルアミン(660mg)を得る。

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 2.23-3.23 (4H, m), 4.38 (1H, t, J=6Hz), 6.95-7.90 (13H, m)

製造例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

(2) 2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-フェニルエチルアミン

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 2.89 (1H, dd, J=13, 6Hz), 3.06 (1H, dd, J=13, 5Hz), 4.31 (1H, dd, J=6, 5Hz), 7.01-7.12 (2H, m), 7.14-7.23 (3H, m), 7.28 (2H, d, J=9Hz), 7.57 (2H, d, J=9Hz)

【0071】製造例4

(1) 2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-フェニルエチルアミン(278mg)と3-ピリジンカルバルデヒド(96mg)のメタノール(5ml)中混合物に酢酸(0.09ml)、次いで水素化シアノ硼素ナトリウム(60mg)を攪拌下0℃で加え

る。混合物を室温で18時間攪拌する。メタノールを留去し、残留物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出する。抽出物を水および食塩水で洗浄後、乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかける。酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で溶出して、N-(3-ピリジルメチル)-2-フェニル-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチルアミン(307mg)を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.72-2.95 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.47 (1H, t, J=7Hz), 7.00-7.38 (8H, m), 7.47-7.72 (3H, m), 8.42-8.63 (2H, m)

製造例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

(2) N-(3-ピリジルメチル)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-(4-ビフェニル)エチルアミン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.89 (2H, m), 3.77 (2H, s), 4.50 (1H, t, J=6Hz), 7.05-7.75 (16H, m), 8.53 (2H, br s)

#### 【0072】製造例5

(2S, 3S)-2-アミノ-3-メチル-1-ペンタノール(9.36g)とトリエチルアミン(11.8ml)の塩化メチレン(80ml)溶液に塩化4-クロロベンゼンスルホン(16.34g)を攪拌下0℃で加え、混合物を室温で14時間攪拌する。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄後、乾燥する。溶媒を留去し、結晶性残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、

(2S, 3S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチル-1-ペンタノール(21.16g)を得る。

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -12.5° (c=1.04, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.68-1.15 (7H, m), 1.23-1.65 (2H, m), 2.05 (1H, br s), 3.15 (1H, m), 3.55 (1H, dd, J=12, 4Hz), 3.62 (1H, dd, J=12, 5Hz), 5.21 (1H, d, J=8Hz), 7.49 (2H, d, J=8Hz), 7.85 (2H, d, J=8Hz)

#### 【0073】製造例6

クロロクロム酸ピリジニウム(55.1g)とモレキュラーシーブ4A(21g)の塩化メチレン(120ml)中懸濁液に攪拌下(2S, 3S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチル-1-ペンタノール(21.15g)の塩化メチレン(200ml)溶液を0℃で滴下し、混合物を室温で30分間攪拌する。エーテル(600ml)を加え、上澄を傾捨する。不溶の残留物をエーテルで洗浄する。有機溶液を合わせフロリジルカラムクロマトグラフィーに通す。溶媒を留去し、残留物をメタノール-水から再結晶して、

(2S, 3S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチル-1-ペンタノール(16.0g)を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.86-1.04 (6H, m), 1.12-1.54 (2H, m), 2.00 (1H, m), 3.88 (1H, dd, J=8, 4Hz), 5.44 (1H, d,

J=8Hz), 7.48 (2H, d, J=8Hz), 7.79 (2H, d, J=8Hz), 9.49 (1H, s)

#### 【0074】製造例7

4-アミノメチル安息香酸メチル塩酸塩(56.8g)、3-ピリジンカルバルデヒド(26.6ml)、トリエチルアミン(39.4ml)および酢酸(18ml)のメタノール(400ml)中混合物に攪拌下水素化シアノ硼素ナトリウム(18.65g)を数回に分けて0℃で加え、混合物を室温で13時間攪拌する。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出する。抽出物を水および食塩水で洗浄後、乾燥する。溶媒を留去し、結晶性残留物をメタノールで洗浄する。水から再結晶して、4-[N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル塩酸塩(47.60g)を得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.88 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.28 (2H, s), 7.47 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.75 (2H, d, J=8Hz), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.08 (1H, m), 8.60 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.74 (1H, d, J=1Hz)

#### 【0075】実施例1

(1) 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルチオブタナール(1.52g)と4-[N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル(1.66g)のメタノール(30ml)中混合物に酢酸(0.65ml)、次いで水素化シアノ硼素ナトリウム(0.43g)を攪拌下0℃で加える。混合物を室温で18時間攪拌する。メタノールを留去し、残留物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出する。抽出物を水および食塩水で洗浄後、乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付す。酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で溶出して、4-[N-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルチオブチル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル(1.50g)を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.47 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.80 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.35-2.60 (4H, m), 3.57 (1H, d, J=15Hz), 3.71 (1H, d, J=15Hz), 3.95 (1H, m), 4.31 (1H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=8Hz), 7.86 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.46-8.62 (2H, m)

実施例1-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

【0076】(2) 4-[N-(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルチオブチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.47 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.80 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.35-2.60 (4H, m), 3.57 (1H, d, J=15Hz), 3.71 (1H, d, J=15Hz), 3.95 (1H, m), 4.31 (1H, m), 7.28-7.38 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.83 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.50-8.61 (2H, m)

(3) 4-[N-{(2S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルチオブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.47 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.80 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.35-2.60 (4H, m), 3.56 (1H, d, J=15Hz), 3.58 (1H, d, J=15Hz), 3.69 (1H, d, J=15Hz), 3.71 (1H, d, J=15Hz), 3.92 (3H, s), 3.95 (1H, m), 4.31 (1H, m), 7.24-7.34 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.76 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.46-8.62 (2H, m)

(4) 4-[N-{2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.67 (3H, d, J=7Hz), 0.87 (3H, d, J=7Hz), 1.50 (9H, s), 1.76 (1H, m), 2.20-2.55 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, br d), 3.64-3.86 (3H, m), 3.92 (3H, s), 4.20 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8Hz), 7.81 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, m)

【0077】(5) 6-[N-{2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]ヘキサノ酸メチル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.12 (3H, d, J=7Hz), 1.19-1.68 (6H, m), 1.46 (9H, s), 2.22-2.58 (6H, m), 3.42-3.85 (3H, m), 3.68 (3H, s), 4.57 (1H, br s), 7.26 (1H, m), 7.70 (1H, m), 8.52 (2H, br s)

(6) 4-[N-{2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.06 (3H, d, J=7Hz), 1.49 (9H, s), 2.31 (1H, dd, J=13, 7Hz), 2.42 (1H, dd, J=13, 8Hz), 3.53 (1H, d, J=14Hz), 3.55 (1H, d, J=14Hz), 3.66 (1H, d, J=14Hz), 3.68 (1H, d, J=14Hz), 3.88 (1H, br s), 3.92 (3H, s), 4.32 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.72 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, m)

(7) 4-[N-{(2S, 3S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチルペンチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.73-1.04 (7H, m), 1.10-1.34 (1H, m), 1.37-1.63 (10H, m), 2.33 (1H, dd, J=13, 9Hz), 2.46 (1H, dd, J=13, 5Hz), 3.48 (2H, d, J=14Hz), 3.66-4.00 (6H, m), 7.30 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.81 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, m)

【0078】(8) 4-[N-{2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチルペンチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.75-1.05 (7H, m), 1.05-1.35 (1H, m), 1.35-1.51 (10H, m), 2.25-2.55 (2H, m), 3.40-4.00 (8H, m), 4.27 (1H, br), 7.31 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.83 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.47-8.60 (2H, m)

(9) 4-[N-{2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルペンチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.88 (3H, d, J=7Hz), 0.89 (3H, d, J=7Hz), 0.98-1.34 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.52 (1H, m), 2.35 (2H, d, J=7Hz), 3.52 (1H, d, J=14Hz), 3.54 (1H, d, J=14Hz), 3.73 (2H, d, J=14Hz), 3.83-4.03 (4H, m), 4.12 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8Hz), 7.80 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, br)

(10) 4-[N-{(2S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.67 (3H, d, J=7Hz), 0.87 (3H, d, J=7Hz), 1.50 (9H, s), 1.77 (1H, m), 2.34 (1H, dd, J=13, 9Hz), 2.45 (1H, dd, J=13, 5Hz), 3.53 (2H, d, J=14Hz), 3.66-3.85 (3H, m), 3.92 (3H, s), 4.20 (1H, m), 7.31 (1H, d, J=8, 5Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.82 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, m)

【0079】(11) 4-[N-{1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピペリジル}メチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.78-1.04 (1H, m), 1.25-1.65 (11H, m), 1.68-1.93 (2H, m), 1.97-2.17 (1H, m), 2.25 (2H, m), 2.52-2.75 (1H, m), 3.31-3.82 (5H, m), 3.91 (3H, s), 4.19 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8Hz), 7.74 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, m)

(12) 4-[N-{1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピペリジル}メチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.89 (1H, m), 1.10-1.83 (15H, m), 1.93-2.70 (3H, m), 3.47-4.05 (8H, m), 7.28 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8Hz), 7.77 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, m)

(13) 4-[N-{(2S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルエチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.44 (9H, s), 2.68 (2H, d, J=7Hz), 3.54 (1H, d, J=14Hz), 3.58 (1H, d, J=14Hz), 3.71 (1H, d, J=14Hz), 3.74 (1H, d, J=14Hz), 3.92 (3H, s), 4.90 (2H, m), 7.07-7.53 (8H, m), 7.60 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (2H, br)

【0080】(14) 6-[N-{(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルエチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]ヘキサノ酸メチル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.05-1.67 (15H, m), 2.27 (2H, t, J=7Hz), 2.50 (2H, m), 2.61 (2H, br), 3.54 (1H, d, J=15Hz), 3.67 (3H, s), 3.75 (1H, d, J=15Hz), 4.71 (1H, br), 5.35 (1H, br), 7.10-7.40 (6H, m), 7.66 (1H, m), 8.50 (2H, m)

(15) 4-[N-[ (2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルエチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.43 (9H, s), 2.68 (2H, d, J=7Hz), 3.54 (1H, d, J=14Hz), 3.58 (1H, d, J=14Hz), 3.72 (1H, d, J=14Hz), 3.74 (1H, d, J=14Hz), 3.90 (3H, s), 5.37 (2H, m), 7.05-7.47 (8H, m), 7.64 (1H, m), 7.97 (2H, d, J=8Hz), 8.49 (2H, br)

(16) 4-[N-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.43 (9H, s), 2.42 (2H, m), 2.70 (2H, d, J=7Hz), 3.51 (1H, d, J=14Hz), 3.53 (1H, d, J=14Hz), 3.65 (1H, d, J=14Hz), 3.68 (1H, d, J=14Hz), 3.92 (3H, s), 4.10 (1H, m), 4.32 (1H, br), 6.95-7.50 (8H, m), 7.69 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, m)

【0081】(17) 4-[N-[3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.44 (9H, s), 1.94 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.50 (2H, m), 3.34-3.58 (2H, m), 3.63-3.85 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.68 (1H, br), 6.10 (1H, br), 6.93 (2H, m), 7.11-7.23 (3H, m), 7.30 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.77 (1H, m), 8.02 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, m)

(18) 4-[N-[3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.83 (3H, d, J=7Hz), 1.44 (9H, s), 1.87-2.47 (3H, m), 3.00 (2H, m), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.52 (1H, d, J=14Hz), 3.70 (1H, d, J=14Hz), 3.75 (1H, d, J=14Hz), 3.92 (3H, s), 5.35 (1H, br), 7.30 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.75 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, br)

#### 【0082】実施例2

(1) 4-[N-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルチオブチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル (1.48 g) と25%塩化水素-メタノール (20ml) の混合物を室温で1.5時間攪拌する。溶媒を留去し、残留物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出する。抽出物を食塩水で洗浄後、乾燥する。溶媒を留去して、4-[N-[2-アミノ-4-メチルチオブチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル (1.14 g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.38-1.81 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.15-2.50 (4H, m), 2.56 (2H, t, J=8Hz), 3.14 (1H, m), 3.46 (1H, d, J=14Hz), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.73 (1H, d, J=14Hz), 3.79 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.27 (1H, d,

d, J=8, 4Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, dd, J=4, 1Hz), 8.60 (1H, d, J=1Hz)

実施例2-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

【0083】(2) 4-[N-[ (2S)-2-アミノ-4-メチルチオブチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.38-1.82 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.14-2.50 (4H, m), 2.56 (2H, dd, J=8, 8Hz), 3.16 (1H, m), 3.47 (1H, d, J=14Hz), 3.52 (1H, d, J=14Hz), 3.73 (1H, d, J=14Hz), 3.78 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.27 (1H, dd, J=8, 4Hz), 7.43 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.49 (1H, dd, J=4, 1Hz), 8.60 (1H, d, J=1Hz)

(3) 4-[N-[ (2R)-2-アミノ-4-メチルチオブチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.42-1.82 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.41-2.77 (6H, m), 3.20 (1H, m), 3.47 (1H, d, J=14Hz), 3.52 (1H, d, J=14Hz), 3.73 (1H, d, J=14Hz), 3.78 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.27 (1H, d, J=4, 8Hz), 7.43 (2H, d, J=8Hz), 7.66 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (1H, dd, J=1, 4Hz), 8.61 (1H, d, J=1Hz)

(4) 6-[N-[2-アミノプロピル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]ヘキサ酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.02 (3H, d, J=7Hz), 1.17-1.75 (6H, m), 2.05-2.72 (8H, m), 3.02 (1H, m), 3.44 (1H, d, J=14Hz), 3.66 (3H, s), 3.71 (1H, d, J=14Hz), 7.25 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.66 (1H, m), 8.49 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.54 (1H, d, J=1Hz)

【0084】(5) 4-[N-[2-アミノプロピル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.00 (3H, d, J=6Hz), 1.92 (2H, br s), 2.33 (2H, m), 3.10 (1H, m), 3.46 (1H, d, J=14Hz), 3.51 (1H, d, J=14Hz), 3.69 (1H, d, J=14Hz), 3.75 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.25 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.56 (1H, d, J=1Hz)

(6) 4-[N-[ (2S)-2-アミノ-3-メチルプロピル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.80 (3H, d, J=7Hz), 0.88 (3H, d, J=7Hz), 1.62 (1H, m), 2.10-2.57 (4H, m), 2.79 (1H, m), 3.46 (1H, d, J=14Hz), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.71 (1H, d, J=14Hz), 3.77 (3H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.25 (1H, d, J=8, 5Hz), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.57 (1H, d, J=1Hz)

(7) 4-[N-[2-アミノ-4-メチルペンチル]

ル] -N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.85 (3H, d, J=7Hz), 0.89 (3H, d, J=7Hz), 1.12 (2H, dd, J=7, 7Hz), 1.71 (1H, m), 2.05 (2H, br), 2.31 (1H, dd, J=13, 9Hz), 2.38 (1H, dd, J=13, 4Hz), 3.00 (1H, m), 3.43 (1H, d, J=14Hz), 3.48 (1H, d, J=14Hz), 3.74 (1H, d, J=14Hz), 3.81 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.27 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.49 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.58 (1H, d, J=1Hz)

【0085】 (8) 4-[N-[2-アミノ-3-メチルブチル]-N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.70 (3H, d, J=6Hz), 0.88 (3H, d, J=6Hz), 1.61 (1H, m), 2.33 (1H, dd, J=10, 12Hz), 2.48 (1H, dd, J=12, 4Hz), 2.77 (1H, m), 3.44 (1H, d, J=14Hz), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.71 (1H, d, J=14Hz), 3.77 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.26 (1H, dd, J=8, 4Hz), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.49 (1H, dd, J=4, 1Hz), 8.58 (1H, d, J=1Hz)

(9) 4-[N-[3-アミノ-2-メチルプロピル]-N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.86 (3H, d, J=7Hz), 1.60-2.00 (3H, m), 2.19 (1H, dd, J=13, 7Hz), 2.35 (1H, dd, J=13, 8Hz), 2.51 (1H, dd, J=13, 7Hz), 2.68 (1H, dd, J=13, 5Hz), 3.48 (1H, d, J=14Hz), 3.53 (1H, d, J=14Hz), 3.59 (1H, d, J=14Hz), 3.64 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.26 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.67 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.55 (1H, d, J=1Hz)

(10) 4-[N-[2-アミノ-3-メチルペンチル]-N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.77-0.95 (6H, m), 0.95-1.54 (3H, m), 2.20-2.60 (4H, m), 2.90 (1H, m), 3.45 (1H, d, J=14Hz), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.72 (1H, d, J=14Hz), 3.77 (1H, d, J=14Hz), 3.90 (3H, s), 7.25 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.59 (1H, d, J=1Hz)

【0086】 (11) 4-[N-[ (2S, 3S) -2-アミノ-3-メチルペンチル]-N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -28.7° (C=1.01, メタノール)

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.53-0.93 (6H, m), 0.96-1.21 (1H, m), 1.23-1.48 (2H, m), 2.01 (2H, br), 2.33 (1H, dd, J=10, 13Hz), 2.48 (1H, dd, J=13, 5Hz), 2.85 (1H, m), 3.55 (1H, d, J=14Hz), 3.59 (1H, d, J=14Hz), 3.72 (1H, d, J=14Hz), 3.78 (1H, d, J=14Hz), 3.90 (3H, s), 7.26 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.40 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, m), 8.00 (2

H, d, J=8Hz), 8.48 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.56 (1H, d, J=1Hz)

(12) 4-[N-(2-アミノアセチル)-N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.06 (2H, br), 3.62 (2H, br), 3.92 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.61 (2H, s), 7.13-7.39 (3H, m), 7.46 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.43 (1H, m), 8.55 (1H, m)

(13) 4-[N-[ (2S) -2-アミノ-2-フェニルアセチル]-N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.70 (2H, br), 3.92 (3H, s), 4.15-4.60 (3H, m), 4.75-5.05 (2H, m), 6.86-7.60 (9H, m), 7.93 (2H, d, J=8Hz), 8.21 (1H, br), 8.49 (1H, br)

【0087】 (14) 4-[N-[ (2R) -2-アミノ-2-フェニルアセチル]-N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.67 (2H, br), 3.91 (3H, s), 4.15-4.59 (3H, m), 4.73-5.07 (2H, m), 6.85-7.60 (9H, m), 7.93 (2H, d, J=8Hz), 8.21 (1H, br), 8.50 (1H, br)

(15) 4-[N-[3-アミノ-3-フェニルプロピル]-N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.92 (2H, dt, J=7, 7Hz), 2.08-2.58 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.83-4.02 (4H, m), 7.11-7.33 (6H, m), 7.38 (2H, d, J=8Hz), 7.62 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.53 (1H, d, J=1Hz)

(16) 4-[N-(2-アミノ-3-フェニルプロピル)-N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.95 (2H, br), 2.46 (3H, m), 2.73 (1H, dd, J=14, 5Hz), 3.23 (1H, m), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.55 (1H, d, J=14Hz), 3.68 (1H, d, J=14Hz), 3.73 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.07-7.46 (8H, m), 7.62 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.56 (1H, d, J=1Hz)

【0088】 (17) 4-[N-[ (2R) -2-アミノ-2-フェニルエチル]-N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.63 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.70 (1H, dd, J=13, 9Hz), 3.56 (1H, d, J=14Hz), 3.60 (1H, d, J=14Hz), 3.71 (1H, d, J=14Hz), 3.78 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 4.10 (1H, dd, J=9, 6Hz), 7.18-7.45 (8H, m), 7.56 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.47 (1H, dd, J=4, 1Hz), 8.53 (1H, d, J=1Hz)

(18) 6-[N-[ (2R) -2-アミノ-2-フェニルエチル]-N-(3-ピリジルメチル) アミノ] ヘキサン酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.26 (2H, m), 1.55 (4H, m), 2.28 (2



H, t, J=7Hz), 2.33-2.95 (6H, m), 3.55 (1H, d, J=14Hz), 3.66 (3H, s), 3.75 (1H, d, J=14Hz), 4.10 (1H, dd, J=9, 5 Hz), 7.10-7.45 (6H, m), 7.61 (1H, m), 8.43 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.59 (1H, d, J=1Hz)

(19) 4-[N-(2S)-2-アミノ-2-フェニルエチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.61 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.68 (1H, dd, J=13, 9Hz), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.60 (1H, d, J=14Hz), 3.71 (1H, d, J=14Hz), 3.78 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 4.10 (1H, dd, J=9, 6Hz), 7.18-7.45 (8H, m), 7.56 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.47 (1H, dd, J=4, 1H z), 8.52 (1H, d, J=1Hz)

【0089】(20) 4-[N-(2-ピペリジルメチル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.87-1.83 (6H, m), 2.17 (1H, br), 2.31-2.64 (4H, m), 3.02 (1H, m), 3.54 (1H, d, J=14Hz), 3.58 (1H, d, J=14Hz), 3.61 (1H, d, J=14Hz), 3.66 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.25 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.38 (2H, d, J=8Hz), 7.63 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.53 (1H, d, J=1Hz)

(21) 4-[N-(3-ピペリジルメチル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.87 (1H, m), 1.39-2.28 (7H, m), 2.48 (1H, dt, J=13, 3Hz), 2.67 (1H, br), 3.06 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.45 (1H, d, J=14Hz), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.60 (1H, d, J=14Hz), 3.65 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.26 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.66 (1H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.55 (1H, d, J=1Hz)

#### 【0090】実施例3

(1) 4-[N-(2-アミノ-4-メチルチオブチル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル (1.09 g) とトリエチルアミン (1.2 ml) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に塩化4-クロロベンゼンスルホニル (1.50 g) を撹拌下室温で加える。混合物を室温で6.5時間撹拌する。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化メチレンで抽出する。抽出物を食塩水で洗浄後、乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかける。酢酸エチル-ヘキサン (1:1) で溶出して、4-[N-(2-(4-クロロフェニルスルホニル)アミノ)-4-メチルチオブチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル (880 mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.44-1.87 (2H, m), 1.94 (3H, s), 2.19 (2H, t, J=7Hz), 2.51 (2H, dd, J=7, 2Hz), 3.44-3.71 (5H, m), 3.93 (3H, s), 5.41 (1H, d, J=7Hz), 7.37 (2H, d, J=8Hz), 7.40 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=9Hz), 7.79 (2H,

d, J=9Hz), 7.79 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.57 (2H, m)

実施例3-(1)と同様にして以下の化合物を得る。

【0091】(2) 4-[N-(2-フェニルスルホニルアミノ-4-メチルチオブチル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.44-1.87 (2H, m), 1.93 (3H, s), 2.18 (2H, t, J=7Hz), 2.48 (2H, dd, J=7, 2Hz), 3.42-3.70 (5H, m), 3.93 (3H, s), 5.16 (1H, d, J=7Hz), 7.30-7.66 (6H, m), 7.73 (1H, m), 7.85 (2H, d, J=8Hz), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, m)

(3) 4-[N-(2S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルチオブチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.41-1.89 (2H, m), 1.94 (3H, s), 2.19 (2H, t, J=7Hz), 2.50 (2H, dd, J=7, 2Hz), 3.42-3.79 (5H, m), 3.93 (3H, s), 5.40 (1H, d, J=7Hz), 7.37 (2H, d, J=8Hz), 7.37 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=9Hz), 7.76 (1H, m), 7.79 (2H, d, J=9Hz), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.57 (2H, m)

(4) 4-[N-(2R)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルチオブチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.45-1.89 (2H, m), 1.95 (3H, s), 2.20 (2H, t, J=7Hz), 2.50 (2H, dd, J=7, 2Hz), 3.45-3.69 (5H, m), 3.93 (3H, s), 5.39 (1H, d, J=7Hz), 7.36 (2H, d, J=8Hz), 7.37 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=9Hz), 7.73 (1H, m), 7.78 (2H, d, J=9Hz), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.56 (2H, m)

【0092】(5) 4-[N-(2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)プロピル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.00 (3H, d, J=7Hz), 2.36 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.44 (1H, dd, J=13, 8Hz), 3.32-3.53 (3H, m), 3.63 (2H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 5.07 (1H, d, J=4 Hz), 7.12-7.45 (5H, m), 7.65 (1H, m), 7.74 (2H, d, J=9 Hz), 8.02 (2H, d, J=8Hz), 8.52 (2H, br s)

(6) 4-[N-(2-フェニルスルホニルアミノ-3-メチルブチル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.50 (3H, d, J=7Hz), 0.56 (3H, d, J=7 Hz), 2.00 (1H, m), 2.36 (1H, dd, J=13, 7Hz), 2.43 (1H, dd, J=13, 7Hz), 3.30 (1H, m), 3.39-3.63 (4H, m), 3.93 (3H, s), 4.67 (1H, d, J=6Hz), 7.24-7.60 (6H, m), 7.77 (1H, m), 7.83 (2H, d, J=7Hz), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (2H, m)

(7) 4-[N-(2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチルブチル)-N-(3-ピリジ

ルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.54 (3H, d, J=6Hz), 0.57 (3H, d, J=6Hz), 1.92 (1H, m), 2.45 (2H, m), 3.33 (1H, m), 3.52 (2H, d, J=14Hz), 3.64 (2H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 4.93 (1H, d, J=6Hz), 7.31-7.56 (5H, m), 7.77 (2H, d, J=8Hz), 7.81 (1H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.57 (2H, m)

【0093】 (8) 4-[N-[ (2S) -2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ) -3-メチルペンチル] -N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.53 (3H, d, J=7Hz), 0.57 (3H, d, J=7Hz), 1.94 (1H, m), 2.41 (1H, dd, J=14, 8Hz), 2.49 (1H, dd, J=14, 7Hz), 3.33 (1H, m), 3.53 (2H, d, J=14Hz), 3.63 (2H, d, J=14Hz), 3.92 (3H, s), 4.85 (1H, d, J=7Hz), 7.30-7.56 (5H, m), 7.72-7.87 (3H, m), 8.02 (2H, d, J=8Hz), 8.56 (2H, br)

(9) 4-[N-[2-フェニルスルホニルアミノ-4-メチルペンチル] -N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.59 (3H, d, J=7Hz), 0.73 (3H, d, J=7Hz), 1.02-1.45 (3H, m), 2.42 (1H, dd, J=13, 7Hz), 2.48 (1H, dd, J=13, 7Hz), 3.34 (1H, m), 3.49 (1H, d, J=14Hz), 3.51 (1H, d, J=14Hz), 3.57 (1H, d, J=14Hz), 3.58 (1H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 4.77 (1H, d, J=6Hz), 7.25-7.60 (6H, m), 7.71 (1H, m), 7.82 (2H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.51 (2H, br)

(10) 4-[N-[2-フェニルスルホニルアミノ-3-メチルペンチル] -N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.43-1.15 (8H, m), 1.65 (1H, m), 2.41 (2H, d, J=7Hz), 3.03-3.70 (5H, m), 3.92 (3H, s), 4.87 (1H, d, J=6Hz), 7.28-7.61 (6H, m), 7.71-7.90 (3H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, m)

【0094】 (11) 4-[N-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ) -3-メチルペンチル] -N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.45-1.16 (8H, m), 1.61 (1H, m), 2.45 (2H, d, J=7Hz), 3.00-3.36 (1H, br), 3.45 (1H, d, J=14Hz), 3.48 (1H, d, J=14Hz), 3.55-3.78 (2H, m), 3.92 (3H, s), 5.07 (1H, d, J=7Hz), 7.30-7.55 (5H, m), 7.70-7.90 (3H, m), 8.02 (2H, d, J=7Hz), 8.57 (2H, m)

(12) 4-[N-[ (2S, 3S) -2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ) -3-メチルペンチル] -N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.54 (3H, d, J=7Hz), 0.68-1.16 (5H, m), 1.66 (1H, m), 2.43 (2H, m), 3.32-3.52 (3H, m), 3.63 (2H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 4.85 (1H, d, J=6Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.68-7.84 (3H, m), 8.03 (2H, d, J=8Hz)

z), 8.55 (2H, m)

(13) 4-[N-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ) -4-メチルペンチル] -N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.62 (3H, d, J=7Hz), 0.75 (3H, d, J=7Hz), 1.00-1.45 (3H, m), 2.46 (2H, d, J=7Hz), 3.36 (1H, m), 3.51 (1H, d, J=7Hz), 3.52 (1H, d, J=7Hz), 3.63 (2H, d, J=14Hz), 3.92 (3H, s), 4.90 (1H, d, J=6Hz), 7.23-7.51 (5H, m), 7.65-7.84 (3H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, m)

【0095】 (14) 4-[N-[3-フェニルスルホニルアミノ-2-メチルプロピル] -N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.80 (3H, d, J=7Hz), 1.95-2.42 (3H, m), 2.67 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.28 (2H, d, J=14Hz), 3.80 (2H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 6.20 (1H, br), 7.20-7.38 (3H, m), 7.45-7.66 (3H, m), 7.72 (1H, m), 7.80 (1H, d, J=8Hz), 7.97 (2H, d, J=8Hz), 8.52 (2H, br)

(15) 4-[N-[3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ) -2-メチルプロピル] -N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.80 (3H, d, J=7Hz), 1.95-2.45 (3H, m), 2.61 (1H, dd, J=13, 8Hz), 2.93 (1H, m), 3.28 (1H, d, J=14Hz), 3.30 (1H, d, J=14Hz), 3.82 (1H, d, J=14Hz), 3.83 (1H, d, J=14Hz), 3.94 (3H, s), 6.40 (1H, br), 7.23-7.40 (3H, m), 7.48 (2H, d, J=8Hz), 7.66-7.80 (3H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, m)

(16) 6-[N-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ) プロピル] -N-(3-ピリジルメチル) アミノ] ヘキサノ酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.07 (3H, d, J=7Hz), 1.12-1.72 (6H, m), 2.10-2.50 (6H, m), 3.20-3.43 (2H, m), 3.60 (1H, d, J=13Hz), 3.68 (3H, s), 5.40 (1H, br, s), 7.30 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.69 (1H, m), 7.79 (2H, d, J=8Hz), 8.43 (1H, br, s), 8.55 (1H, br, s)

【0096】 (17) 4-[N-[ (2S) -2-フェニルスルホニルアミノ-2-フェニルエチル] -N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.59 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.67 (1H, dd, J=13, 10Hz), 3.42 (2H, d, J=14Hz), 3.74 (1H, d, J=14Hz), 3.76 (1H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 4.46 (1H, m), 5.48 (1H, d, J=3Hz), 6.93 (2H, m), 7.00-7.43 (9H, m), 7.52 (2H, d, J=8Hz), 7.67 (1H, m), 8.02 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (2H, br)

(18) 4-[N-[ (2S) -2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ) -2-フェニルエチル] -N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.61 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.69 (1H, dd, J=13, 10Hz), 3.46 (2H, d, J=14Hz), 3.78 (1H, d, J=14Hz)

Hz), 3.80 (1H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 4.50 (1H, m), 5.62 (1H, d, J=2Hz), 6.90 (2H, m), 7.02-7.22 (5H, m), 7.30-7.48 (5H, m), 7.68 (1H, m), 8.03 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, br s)

(19) 4-[N-[(2R)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-フェニルエチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.63 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.73 (1H, dd, J=13, 10Hz), 3.51 (2H, d, J=14Hz), 3.81 (1H, d, J=14Hz), 3.83 (1H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 4.50 (1H, m), 5.85 (1H, d, J=3Hz), 6.91 (2H, m), 7.03-7.25 (5H, m), 7.30-7.48 (5H, m), 7.75 (1H, m), 8.03 (2H, d, J=8Hz), 8.56 (2H, br)

(0097) (20) 4-[N-[2-フェニルスルホニルアミノ-3-フェニルプロピル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.46 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.53 (1H, dd, J=13, 7Hz), 2.57 (2H, d, J=7Hz), 3.32-3.67 (5H, m), 3.93 (3H, s), 4.77 (1H, d, J=5Hz), 6.85 (2H, m), 7.15 (3H, m), 7.23-7.55 (6H, m), 7.60-7.75 (3H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (2H, m)

(21) 4-[N-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-フェニルプロピル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.48 (1H, dd, J=14, 7Hz), 2.50 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.62 (1H, dd, J=13, 7Hz), 2.76 (1H, dd, J=14, 6Hz), 3.35-3.73 (5H, m), 3.93 (3H, s), 4.79 (1H, d, J=5Hz), 6.81 (2H, m), 7.05-7.42 (8H, m), 7.48 (2H, d, J=8Hz), 7.68 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.55 (2H, m)

(22) 4-[N-[3-フェニルスルホニルアミノ-3-フェニルプロピル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.82-2.17 (2H, m), 2.50 (2H, m), 3.52 (1H, d, J=14Hz), 3.54 (1H, d, J=14Hz), 3.62 (1H, d, J=14Hz), 3.63 (1H, d, J=14Hz), 3.94 (3H, s), 4.48 (1H, d, J=6, 6Hz), 6.65 (2H, d, J=7Hz), 6.98-7.10 (4H, m), 7.18-7.47 (6H, m), 7.53 (2H, d, J=8Hz), 7.82 (1H, m), 8.03 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, m)

(0098) (23) 4-[N-[3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-フェニルプロピル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.82-2.19 (2H, m), 2.30-2.73 (2H, m), 3.57 (2H, d, J=14Hz), 3.70 (2H, d, J=14Hz), 3.95 (3H, s), 4.50 (1H, dt, J=6, 6Hz), 6.62 (2H, d, J=7Hz), 6.90-7.23 (5H, m), 7.31-7.54 (6H, m), 7.90 (1H, m), 8.05 (2H, d, J=8Hz), 8.57 (2H, br)

(24) 4-[N-[(2R)-2-(4-クロロ

フェニルスルホニルアミノ)-2-フェニルエチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]ヘキサン酸メチル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.15-1.73 (6H, m), 2.25-2.80 (6H, m), 3.51 (1H, d, J=14Hz), 3.69 (3H, s), 3.83 (1H, d, J=14Hz), 4.45 (1H, dd, J=10.5Hz), 6.12 (1H, br), 6.97-7.24 (7H, m), 7.30-7.50 (3H, m), 7.73 (1H, m), 8.54 (2H, br)

(25) 4-[N-(2-フェニルスルホニルアミノ)アセチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.78-4.03 (5H, m), 4.33 (2H, s), 4.53 (2H, s), 5.88 (1H, br), 7.05 (2H, d, J=8Hz), 7.30 (1H, br), 7.43-7.71 (4H, m), 7.84 (2H, d, J=8Hz), 7.96 (2H, d, J=8Hz), 8.39 (1H, br), 8.58 (1H, br)

(0099) (26) 4-[N-[(2S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-フェニルアセチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.92 (3H, s), 4.16-4.51 (3H, m), 4.59 (1H, d, J=15Hz), 5.32 (1H, d, J=8Hz), 6.59 (1H, d, J=8Hz), 7.00 (2H, d, J=8Hz), 7.10-7.65 (8H, m), 7.91 (2H, d, J=8Hz), 7.92 (2H, d, J=8Hz), 8.07 (1H, br), 8.53 (1H, br)

(27) 4-[N-[(2R)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-フェニルアセチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.92 (3H, s), 4.14-4.50 (3H, m), 4.59 (1H, d, J=15Hz), 5.32 (1H, d, J=8Hz), 6.60 (1H, d, J=8Hz), 7.00 (2H, d, J=8Hz), 7.10-7.65 (8H, m), 7.90 (2H, d, J=8Hz), 7.91 (2H, d, J=8Hz), 8.07 (1H, br), 8.53 (1H, br)

(28) 4-[N-[(1-(4-tert-ブチルフェニルスルホニル)-2-ピペリジル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.65-1.45 (14H, m), 1.63-1.81 (1H, m), 2.47-2.72 (3H, m), 3.47-3.62 (3H, m), 3.70 (1H, d, J=14Hz), 3.73 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 4.25 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.40-7.55 (4H, m), 7.72 (2H, d, J=8Hz), 7.82 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, br)

(0100) (29) 4-[N-[(1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-ピペリジル)メチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.65-1.40 (5H, m), 1.72 (1H, m), 2.45-2.70 (3H, m), 3.44-3.79 (5H, m), 3.92 (3H, s), 4.23 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.46 (4H, d, J=8Hz), 7.69-7.88 (3H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.55 (2H, br)

(30) 4-[N-[(1-フェニルスルホニル-3

ーピリジル}メチル]ーNー(3ーピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.56-0.82 (1H, m), 1.45-2.33 (8H, m), 3.40-3.73 (5H, m), 3.83 (1H, m), 3.93 (3H, s), 7.26-7.66 (6H, m), 7.69-7.83 (3H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, br s)

(31) 4ー[Nー[1ー(4ークロロフェニルスルホニル)ー3ーピペリジル}メチル]ーNー(3ーピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.56-0.82 (1H, m), 1.44-2.33 (8H, m), 3.43 (1H, d, J=14Hz), 3.44 (1H, d, J=14Hz), 3.52-3.74 (3H, m), 3.82 (1H, m), 3.94 (3H, s), 7.20-7.44 (3H, m), 7.49 (2H, d, J=8Hz), 7.58-7.79 (3H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.55 (2H, m)

#### 【0101】実施例4

3ー(4ークロロフェニルスルホニルアミノ)ブタナール(106mg)と4ー[Nー(3ーピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル(105mg)のメタノール(5ml)中混合物に酢酸(0.04ml)、次いで水素化シアノ硼素ナトリウム(27mg)を撹拌下0℃で加える。混合物を室温で18時間撹拌する。メタノールを留去し、残留物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出する。抽出物を水および食塩水で洗浄後、乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかける。酢酸エチルーヘキサン(1:1)で溶出して、4ー[Nー[3ー(4ークロロフェニルスルホニルアミノ)ブチル]ーNー(3ーピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル(132mg)を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.82 (3H, d, J=7Hz), 1.65 (2H, m), 2.55 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.68 (2H, s), 3.70 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.03 (1H, d, J=7Hz), 7.25-7.50 (5H, m), 7.68-7.85 (3H, m), 8.03 (2H, d, J=8Hz), 8.55 (2H, br)

#### 【0102】実施例5

(1) Nー(3ーピリジルメチル)ー2ーフェニルー2ー(4ークロロフェニルスルホニルアミノ)エチルアミン(144mg)と4ーホルミル安息香酸メチル(60mg)のテトラヒドロフラン(20ml)ーメタノール(6ml)中混合物に酢酸(0.04ml)、次いで水素化シアノ硼素ナトリウム(24mg)を撹拌下0℃で加える。混合物を室温で18時間撹拌する。テトラヒドロフランおよびメタノールを留去し、残留物を飽和重炭酸ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムで抽出する。抽出物を水および食塩水で洗浄後、乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかける。酢酸エチルーヘキサン(1:1)で溶出して、4ー[Nー[2ー(4ークロロフェニルスルホニルアミノ)ー2ーフェニルエチル]ーNー(3ーピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル(136mg)を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.52-2.80 (2H, m), 3.47 (2H, d, J=14Hz), 3.78 (1H, d, J=14Hz), 3.80 (1H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 4.50 (1H, m), 5.64 (1H, d, J=2Hz), 6.90 (2H, m), 7.02-7.44 (10H, m), 7.68 (1H, m), 8.03 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, br)

実施例5ー(1)と同様にして下記の化合物を得る。

【0103】(2) 4ー[Nー[2ー(4ービフェニリル)ー2ー(4ークロロフェニルスルホニルアミノ)エチル]ーNー(3ーピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.55-2.83 (2H, m), 3.52 (2H, d, J=14Hz), 3.83 (1H, d, J=14Hz), 3.85 (1H, d, J=14Hz), 3.94 (3H, s), 4.55 (1H, br), 5.76 (1H, br s), 6.96 (2H, d, J=8Hz), 7.16 (2H, d, J=8Hz), 7.25-7.61 (12H, m), 7.72 (1H, d, J=8Hz), 8.04 (2H, d, J=8Hz), 8.58 (2H, br)

#### 【0104】実施例6

(1) 4ー[Nー(3ーピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル(283mg)、(4ークロロフェニルスルホニルアミノ)酢酸(276mg)および1ーヒドロキシベンゾトリアゾール(150mg)の塩化メチレン(6ml)中混合物に撹拌下N, N'ージシクロヘキシルカルボジイミド(228mg)を数回に分けて室温で加え、混合物を室温で22時間撹拌する。生成する析出物を濾去する。濾液を水および食塩水で洗浄後、乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。酢酸エチルーヘキサン(3:1)で溶出して、4ー[Nー[2ー(4ークロロフェニルスルホニルアミノ)アセチル]ーNー(3ーピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル(146mg)を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.79-4.03 (5H, m), 4.33 (2H, s), 4.54 (2H, s), 5.88 (1H, br), 7.06 (2H, d, J=8Hz), 7.30 (1H, br), 7.41-7.60 (3H, m), 7.75 (2H, d, J=8Hz), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.49 (1H, br), 8.10 (1H, br)

実施例6ー(1)と同様にして下記の化合物を得る。

【0105】(2) 4ー[Nー[(2R)ー2ーtertーブトキシカルボニルアミノ]ー2ーフェニルアセチル]ーNー(3ーピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.43 (9H, s), 3.92 (3H, s), 4.26-4.77 (4H, m), 5.63 (1H, d, J=8Hz), 5.93 (1H, d, J=8Hz), 6.97 (2H, d, J=8Hz), 7.08-7.50 (6H, m), 7.61 (1H, m), 7.92 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, br)

(3) 4ー[Nー[(2S)ー2ーtertーブトキシカルボニルアミノ]ー2ーフェニルアセチル]ーNー(3ーピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.43 (9H, s), 3.92 (3H, s), 4.26-4.58 (3H, s), 4.65 (1H, d, J=15Hz), 5.62 (1H, d, J=8Hz), 5.95 (1H, d, J=8Hz), 6.97 (2H, d, J=8Hz), 7.10-7.60 (7H, m), 7.92 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, br)

(4) 4-[N-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.45 (9H, s), 3.93 (3H, s), 4.06 (2H, d, J=4Hz), 4.44 (2H, s), 4.63 (2H, s), 5.54 (1H, br), 7.18-7.40 (3H, m), 7.50 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.35-8.75 (2H, m)

#### 【0106】実施例7

(1) 4-[N-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルチオブチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル (872 mg) と1N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) のメタノール (10 ml) 溶液を室温で3時間攪拌する。メタノールを留去して得られた残留物をエーテルで洗浄する。水層をダイヤイオンRHP-20で精製する。メタノール-水 (4:1) で溶出して、4-[N-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルチオブチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム (714 mg) を得る。

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 1.26 (1H, m), 1.77-2.28 (3H, m), 1.91 (3H, s), 2.40 (2H, d, J=7Hz), 3.36-3.55 (3H, m), 3.65 (1H, d, J=14Hz), 3.69 (1H, d, J=14Hz), 7.30 (2H, d, J=8Hz), 7.40 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.55 (2H, d, J=9Hz), 7.78 (2H, d, J=9Hz), 7.80 (1H, m), 7.90 (2H, d, J=8Hz), 8.43 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.49 (1H, d, J=1Hz)

実施例7-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

【0107】(2) 4-[N-[2-フェニルスルホニルアミノ-4-メチルチオブチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 1.25 (1H, m), 1.73-2.24 (3H, m), 1.89 (3H, s), 2.35 (2H, m), 3.22-3.50 (3H, m), 3.58 (1H, d, J=14Hz), 3.62 (1H, d, J=14Hz), 7.23 (2H, d, J=8Hz), 7.37 (1H, m), 7.42-7.63 (3H, m), 7.66-7.93 (5H, m), 8.30-8.50 (2H, m)

(3) 4-[N-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)プロピル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.89 (3H, d, J=6Hz), 2.32 (1H, dd, J=13, 8Hz), 2.45 (1H, dd, J=13, 6Hz), 3.25-3.70 (5H, m), 7.30 (2H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.53 (2H, d, J=9Hz), 7.71-7.95 (5H, m), 8.44 (2H, m)

(4) 6-[N-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)プロピル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]ヘキサ酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.99 (3H, d, J=7Hz), 1.12-1.70 (6H, m), 2.13 (2H, d, J=7Hz), 2.23-2.50 (4H, m), 3.18-3.70 (3H, m), 7.38 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.56 (2H, d, J=8Hz), 7.71-7.92 (3H, m), 8.42 (2H, br s)

【0108】(5) 4-[N-[3-フェニルスルホニルアミノ-2-メチルプロピル]-N-(3-ピリジ

ルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.88 (3H, d, J=7Hz), 1.97 (1H, m), 2.15-2.32 (2H, m), 2.40 (1H, dd, J=13, 8Hz), 3.07 (1H, dd, J=13, 5Hz), 3.43 (1H, d, J=14Hz), 3.46 (1H, d, J=14Hz), 3.55 (1H, d, J=14Hz), 3.58 (1H, d, J=14Hz), 7.29 (2H, d, J=8Hz), 7.43 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.58-8.05 (8H, m), 8.49 (2H, m)

(6) 4-[N-[3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-メチルプロピル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.95 (3H, d, J=7Hz), 2.04 (1H, m), 2.23-2.43 (2H, m), 2.52 (1H, dd, J=13, 8Hz), 3.13 (1H, dd, J=13, 5Hz), 3.54 (1H, d, J=14Hz), 3.56 (1H, d, J=14Hz), 3.71 (1H, d, J=14Hz), 3.74 (1H, d, J=14Hz), 7.39 (2H, d, J=8Hz), 7.52 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.75 (2H, d, J=8Hz), 7.85-7.98 (3H, m), 8.03 (2H, d, J=8Hz), 8.55 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.59 (1H, d, J=1Hz)

(7) 4-[N-[3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)ブチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.77 (3H, d, J=7Hz), 1.47 (1H, m), 1.65 (1H, m), 2.35 (2H, m), 3.20-3.44 (3H, m), 3.55 (1H, d, J=14Hz), 3.58 (1H, d, J=14Hz), 7.26 (2H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.50 (2H, d, J=8Hz), 7.70-7.83 (3H, m), 7.90 (2H, d, J=8Hz), 8.43 (2H, br)

【0109】(8) 4-[N-[2-フェニルスルホニルアミノ-3-メチルブチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.42 (3H, d, J=7Hz), 0.67 (3H, d, J=7Hz), 1.95 (1H, m), 2.04 (1H, dd, J=13, 5Hz), 2.48 (1H, dd, J=13, 9Hz), 3.16-3.50 (3H, m), 3.56 (2H, d, J=14Hz), 7.24 (2H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.49-7.70 (3H, m), 7.76 (1H, m), 7.85 (2H, d, J=8Hz), 7.89 (2H, d, J=8Hz), 8.52 (2H, m)

(9) 4-[N-[2-フェニルスルホニルアミノ-4-メチルペンチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.53 (3H, d, J=7Hz), 0.73 (3H, d, J=7Hz), 0.94 (1H, m), 1.20-1.54 (2H, m), 2.42 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.46 (1H, d, J=14Hz), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.67 (2H, d, J=14Hz), 7.34 (2H, d, J=8Hz), 7.44 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.52-7.74 (3H, m), 7.79-7.90 (3H, m), 7.95 (2H, d, J=8Hz), 8.39-8.64 (1H, m)

(10) 4-[N-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルペンチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.54 (3H, d, J=7Hz), 0.75 (3H, d, J=7Hz), 0.93 (1H, m), 1.20-1.54 (2H, m), 2.40 (1H, dd, J=13, 8Hz), 2.47 (1H, dd, J=13, 5Hz), 3.25 (1H, m), 3.49 (1H, d, J=14Hz), 3.54 (1H, d, J=14Hz), 3.67 (1H, d, J=14Hz)

Hz), 3.68 (1H, d, J=14Hz), 7.34 (2H, d, J=8Hz), 7.44 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.59 (2H, d, J=8Hz), 7.75-7.90 (3H, m), 7.94 (2H, d, J=8Hz), 8.45 (2H, br d, J=5Hz), 8.52 (1H, br)

【0110】 (11) 4-[N-[2-フェニルスルホニルアミノ-3-メチルペンチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 0.55-1.38 (8H, m), 1.65 (1H, m), 2.10 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.52 (1H, m), 3.10-3.70 (5H, m), 7.25 (2H, d, J=8Hz), 7.40 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.48-8.05 (8H, m), 8.42 (2H, m)

(12) 4-[N-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチルペンチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 0.66-1.45 (8H, m), 1.73 (1H, m), 2.25 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.65 (1H, m), 3.30-3.58 (3H, m), 3.62-3.80 (2H, m), 7.38 (2H, d, J=8Hz), 7.51 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.60-7.73 (2H, m), 7.82-8.10 (5H, m), 8.53 (2H, m)

(13) 4-[N-[2-(4-ビフェニリル)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 2.80 (2H, d, J=7.5Hz), 3.53 (1H, d, J=14Hz), 3.56 (1H, d, J=14Hz), 3.70 (1H, d, J=14Hz), 3.73 (1H, d, J=14Hz), 4.50 (1H, t, J=7.5Hz), 6.91 (2H, d, J=8Hz), 7.08-7.67 (15H, m), 7.86 (2H, d, J=8Hz), 8.36 (2H, br s)

【0111】 (14) 4-[N-[2-フェニルスルホニルアミノ-2-フェニルエチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.40-2.70 (2H, m), 3.20-3.75 (4H, m), 4.42 (1H, m), 6.90-8.00 (16H, m), 8.30 (1H, m), 8.42 (1H, m)

(15) 4-[N-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-フェニルエチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 2.75 (2H, d, J=7Hz), 3.52 (1H, d, J=14Hz), 3.55 (1H, d, J=14Hz), 3.65 (1H, d, J=14Hz), 3.68 (1H, d, J=14Hz), 4.45 (1H, t, J=7Hz), 6.88 (2H, m), 7.02-7.38 (8H, m), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 7.59 (1H, m), 7.85 (2H, d, J=8Hz), 8.33 (2H, br)

(16) 4-[N-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-フェニルエチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.44-2.80 (2H, m), 3.30-3.80 (4H, m), 4.43 (1H, m), 6.85-8.00 (15H, m), 8.31 (1H, m), 8.42 (1H, m)

【0112】 (17) 4-[N-[2-フェニルスルホニルアミノ)-2-フェニルメチル-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 2.75 (2H, d, J=7Hz), 3.52 (1H, d, J=14Hz), 3.55 (1H, d, J=14Hz), 3.65 (1H, d, J=14Hz), 3.67 (1H, d, J=14Hz), 4.45 (1H, t, J=7Hz), 6.88 (2H, m), 7.02-7.36 (8H, m), 7.49 (2H, d, J=9Hz), 7.58 (1H, m), 7.85 (2H, d, J=8Hz), 8.34 (2H, br)

(18) 6-[N-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-フェニルエチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]ヘキサノ酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 0.95-1.52 (6H, m), 2.01 (2H, t, J=8Hz), 2.28 (2H, t, J=7Hz), 2.61 (2H, d, J=8Hz), 3.48 (1H, d, J=14Hz), 3.53 (1H, d, J=14Hz), 4.29 (1H, t, J=8Hz), 4.90 (2H, m), 7.03 (3H, m), 7.16-7.25 (3H, m), 7.40-7.55 (3H, m), 8.24 (2H, m)

(19) 4-[N-[3-フェニルスルホニルアミノ-3-フェニルプロピル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.92 (2H, m), 2.32 (2H, t, J=5Hz), 3.40 (2H, d, J=14Hz), 3.57 (2H, d, J=14Hz), 4.33 (1H, t, J=5Hz), 6.82 (2H, m), 6.94-7.10 (3H, m), 7.20-7.50 (6H, m), 7.60 (2H, d, J=8Hz), 7.75 (1H, m), 7.90 (2H, d, J=8Hz), 8.39 (2H, m)

【0113】 (20) 4-[N-[3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-フェニルプロピル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.92 (2H, m), 2.47 (2H, t, J=5Hz), 3.45 (2H, d, J=14Hz), 3.60 (2H, d, J=14Hz), 4.37 (1H, t, J=5Hz), 6.80 (2H, m), 6.93-7.12 (3H, m), 7.20-7.43 (5H, m), 7.50 (2H, d, J=8Hz), 7.79 (1H, m), 7.91 (2H, d, J=8Hz), 8.40 (2H, m)

(21) 4-[N-[2-フェニルスルホニルアミノ-3-フェニルプロピル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 2.18 (1H, dd, J=14, 8Hz), 2.39 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J=14, 6Hz), 3.20-3.63 (5H, m), 6.71 (2H, m), 6.92 (3H, m), 7.05-7.53 (8H, m), 7.66 (1H, m), 7.76 (2H, d, J=8Hz), 8.30 (2H, m)

(22) 4-[N-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-フェニルプロピル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 2.13 (1H, dd, J=13, 9Hz), 2.52 (1H, dd, J=13, 8Hz), 2.65 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.92 (1H, dd, J=13, 4Hz), 3.36 (1H, m), 3.49-3.70 (4H, m), 6.75 (2H, m), 6.90-7.13 (3H, m), 7.17-7.50 (7H, m), 7.78-8.00 (3H, m), 8.43 (1H, br), 8.52 (1H, br)

【0114】(23) 4-[N-[ {1-(4-tert-ブチルフェニルスルホニル)-2-ピペリジル}メチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.73-1.35 (5H, m), 1.40 (9H, s), 1.73 (1H, m), 2.50-2.76 (3H, m), 3.51-3.78 (5H, m), 4.24 (1H, m), 7.31-7.51 (3H, m), 7.63 (2H, d, J=8Hz), 7.77 (2H, d, J=8Hz), 7.84-8.05 (3H, m), 8.46 (1H, br), 8.59 (1H, br s)

(24) 4-[N-[ {1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-ピペリジル}メチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.75-1.43 (5H, m), 1.74 (1H, m), 2.44-2.75 (3H, m), 3.50-3.85 (5H, m), 4.26 (1H, m), 7.33-7.53 (3H, m), 7.61 (2H, d, J=8Hz), 7.76-8.06 (5H, m), 8.46 (1H, br s), 8.62 (1H, br s)

(25) 4-[N-[ {1-フェニルスルホニル-3-ピペリジル}メチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.64-0.72 (1H, m), 1.48-2.40 (8H, m), 3.30-3.99 (6H, m), 7.35 (2H, d, J=8Hz), 7.49 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.59-7.79 (5H, m), 7.87-8.03 (3H, m), 8.48 (1H, m), 8.56 (1H, m)

(26) 4-[N-[ {1-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-ピペリジル}メチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.67-0.93 (1H, m), 1.43-2.42 (8H, m), 3.30-3.94 (6H, m), 7.37 (2H, d, J=8Hz), 7.48 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.61-7.75 (4H, m), 7.91 (1H, m), 7.97 (2H, d, J=8Hz), 8.49 (1H, m), 8.56 (1H, m)

#### 【0115】実施例8

(1) 4-[N-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルチオブチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸ナトリウム (100mg) 水溶液に1N塩酸(0.2ml)を加える。溶媒を留去し、残留物をエタノールから再結晶して、4-[N-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルチオブチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸(74mg)を得る。

mp : 163-165°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.24 (1H, m), 1.64-2.19 (3H, m), 1.85 (3H, s), 2.31 (2H, m), 3.10-3.75 (5H, m), 7.37 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.56-7.83 (6H, m), 7.90 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (2H, m)

実施例7-(1)および8-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

【0116】(2) 4-[N-[ (2S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルチオブチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸

mp : 147-150°C

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -45.8° (C=1.0, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.24 (1H, m), 1.64-2.19 (3H, m), 1.86 (3H, s), 2.31 (2H, m), 3.10-3.80 (5H, m), 7.36 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.56-7.83 (6H, m), 7.91 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (2H, m)

(3) 4-[N-[ (2R)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルチオブチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸

mp : 148.5-151°C

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +47.5° (C=0.9, クロロホルム)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.25 (1H, m), 1.65-2.19 (3H, m), 1.86 (3H, s), 2.31 (2H, m), 3.10-3.80 (5H, m), 7.36 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8Hz), 7.56-7.84 (6H, m), 7.91 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (2H, m)

(4) 4-[N-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチルブチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 0.34 (3H, br), 0.59 (3H, br), 1.97 (2H, br), 2.44 (1H, br), 3.00-3.80 (5H, br), 7.38 (3H, br), 7.53-8.05 (7H, br), 8.47 (2H, br)

【0117】(5) 4-[N-[ (2S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチルブチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -32.4° (C=0.94, MeOH)

mp : 145-150°C

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.50 (3H, d, J=7Hz), 0.57 (3H, d, J=7Hz), 1.60 (1H, br), 2.85-3.60 (2H, m), 4.30-5.60 (5H, m), 7.50-8.40 (9H, m), 8.93 (2H, br), 9.24 (1H, br)

(6) 4-[N-[ (2S, 3S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチルペンチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -28.7° (C=1.01, MeOH)

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.50-1.03 (8H, m), 1.60 (1H, m), 2.14 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.55 (1H, dd, J=13, 8Hz), 3.17-3.70 (5H, m), 7.21-7.48 (3H, m), 7.56 (2H, d, J=8Hz), 7.71-8.07 (5H, m), 8.43 (2H, m)

(7) 4-[N-[ (2R)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-フェニルアセチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.30-4.75 (4H, m), 5.49 (1H, d, J=9Hz), 7.00 (2H, d, J=8Hz), 7.12-7.95 (13H, m), 8.20 (1H, br), 8.48 (1H, m), 8.82 (1H, d, J=9Hz)

【0118】(8) 4-[N-[ (2S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-フェニルアセチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.30-4.75 (4H, m), 5.49 (1H, d, J=9Hz), 7.00 (2H, d, J=8Hz), 7.12-7.95 (13H, m), 8.20

(1H, br), 8.48 (1H, m), 8.82 (1H, d, J=9Hz)

(9) 4-[N-[2-(フェニルスルホニルアミノ)アセチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.81 (2H, s), 4.49 (2H, s), 4.62 (2H, s), 7.15-8.10 (12H, m), 8.20-8.70 (2H, m)

(10) 4-[N-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)アセチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.84 (2H, d, J=5Hz), 4.49 (2H, s), 4.58 (2H, s), 7.15-7.45 (3H, m), 7.48-8.18 (8H, m), 8.30-8.60 (2H, m)

#### 【0119】実施例9

4-[N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル塩酸塩 (30.0 g), (2S, 3S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチル-1-ペンタナール (28.0 g) および酢酸 (9.6 ml) のメタノール (100 ml) 溶液に水素化シアノ脲素ナトリウム (3.2 g) を数回に分けて0℃で加え、混合物を室温で13時間攪拌する。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 l) に注ぎ、クロロホルムで抽出する。抽出物を水および食塩水で洗浄後、乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンの混合物で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、4-[N-[(2S, 3S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチルペンチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル (18.36 g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.54 (3H, d, J=7Hz), 0.62-1.17 (5H, m), 1.70 (1H, m), 2.40 (2H, m), 3.33-3.50 (3H, m), 3.61 (1H, d, J=14Hz), 3.62 (1H, d, J=14Hz), 3.94 (3H, s), 4.72 (1H, d, J=6Hz), 7.26-7.53 (5H, m), 7.67 (1H, m), 7.77 (2H, d, J=8Hz), 8.03 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, d, J=8Hz)

#### 【0120】実施例10

4-[N-[(2S, 3S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチルペンチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸メチル (18.58 g) と1N水酸化ナトリウム水溶液 (200 ml) のメタノール (200 ml) 中混合物を室温で12時間攪拌する。メタノールを除去して得られた残留物を濃塩酸で酸性とする。水から再結晶して、4-[N-[(2S, 3S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチルペンチル]-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]安息香酸塩酸塩 (17.87 g) を得る。

mp: 212-218℃

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 0.66-1.30 (8H, m), 1.41 (1H, m), 2.65 (1H, br), 2.85 (1H, br), 3.61 (1H, m), 3.75-4.30 (4

H, br), 7.60-7.77 (4H, m), 7.97 (2H, d, J=8Hz), 8.05-8.18 (3H, m), 8.74 (1H, brd, J=8Hz), 8.85 (1H, br d, J=5Hz), 9.09 (1H, br)

#### 【0121】製造例8

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

(1) エチル=2-[N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]フェノキシアセタート。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.27 (3H, t, J=7Hz), 2.32 (1H, br), 3.78 (2H, s), 3.80 (2H, s), 4.25 (2H, q, J=7Hz), 4.69 (2H, s), 6.76 (1H, d, J=8Hz), 6.98 (1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7.19-7.40 (3H, m), 7.76 (1H, m), 8.50 (1H, dd, J=5Hz, 1Hz), 8.58 (1H, d, J=1Hz)

(2) エチル=3-[2-{N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル}フェニル]プロピオナート。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.24 (3H, t, J=7Hz), 1.77 (1H, br), 2.65 (2H, t, J=7.5Hz), 3.01 (2H, t, J=7.5Hz), 3.85 (2H, s), 3.89 (2H, s), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 7.12-7.40 (5H, m), 7.76 (1H, m), 8.52 (1H, br), 8.60 (1H, br)

#### 【0122】製造例9

製造例2-(1)と同様にして下記化合物を得る。

2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-エチル-ペンタンニトリル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.94 (3H, t, J=7Hz), 0.95 (3H, t, J=7Hz), 1.36-1.71 (5H, m), 4.29 (1H, dd, J=10Hz, 5Hz), 5.07 (1H, br), 7.55 (2H, d, J=8Hz), 7.85 (2H, d, J=8Hz)

#### 【0123】製造例10

2-アミノベンゾニトリル (339 mg) とp-クロロベンゼンスルホニルクロリド (665 mg) のピリジン (10 ml) 溶液を60℃で4時間攪拌する。混合物を中和して、水で希釈して酢酸エチルで抽出する。抽出液を1N塩酸、水および食塩水で洗浄し乾燥する。溶媒を濃縮後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-ヘキサン (3:2) で溶出して2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)ベンゾニトリル (340 mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.12-7.33 (2H, m), 7.40-7.56 (4H, m), 7.59-7.85 (3H, m), IR (ヌジオール): 2310 cm<sup>-1</sup>

#### 【0124】製造例11

製造例3-(1)と同様にして下記化合物を得る。

(1) 2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)フェニルメチルアミン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.70 (2H, s), 3.98 (3H, br), 7.02 (2H, m), 7.15-7.31 (1H, m), 7.34-7.51 (3H, m), 7.73 (2H, d, J=8Hz)

(2) 2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-エチルペンチルアミン

#### 【0125】製造例12

製造例4-(1)と同様にして下記化合物を得る。

N-(3-ピリジルメチル)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-エチルペンチルアミン



NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.65-1.45 (11H, m), 1.86 (1H, br), 2.52 (1H, dd, J=13Hz, 5Hz), 2.60 (1H, dd, J=13Hz, 7Hz), 3.35 (1H, m), 3.66 (2H, s), 7.28 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.60 (1H, m), 7.78 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (2H, m)

#### 【0126】製造例13

製造例5と同様にして下記化合物を得る。

(1) 2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エタノール

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.97 (2H, t, J=6Hz), 3.55 (2H, t, J=6Hz), 7.58 (2H, d, J=8Hz), 7.85 (2H, d, J=8Hz)

(2) 2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-メチル-1-プロパノール

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.15 (2×3H, s), 2.25 (1H, br), 3.48 (2H, s), 5.24 (1H, br), 7.48 (2H, d, J=8Hz), 7.86 (2H, d, J=8Hz)

#### 【0127】製造例14

2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)フェニルメチルアミン (221mg) とメチル=4-ホルミルベンゾアート (122mg) のメタノール (4ml) -テトラヒドロフラン (4ml) 溶液を攪拌しながら酢酸 (0.1ml) を0℃で数回に分けて加える。この混合物に0℃で水素化シアノホウ素ナトリウム (49mg) を加え、3時間攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎクロロホルムで抽出する。抽出液を水および食塩水で洗浄して、乾燥する。溶媒を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2) で溶出してメチル=4-[N-(2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)フェニルメチル)アミノメチル]ベンゾアート (290mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.52 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.94 (3H, s), 7.02 (2H, m), 7.18-7.35 (3H, m), 7.37-7.58 (5H, m), 8.08 (2H, d, J=8Hz)

#### 【0128】製造例15

2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エタノール (519mg) とトリエチルアミン (0.37ml) の塩化メチレン溶液 (80ml) にメタンスルホニルクロリド (0.19ml) を滴下して、40分間攪拌する。反応溶液を水に注ぎ塩化メチレンで抽出し、その抽出液を食塩水で洗浄し乾燥する。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。メタノール-塩化メチレン (1:20) で溶出して、2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチル=メタンスルホナート (595mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.05 (3H, s), 3.34 (2H, dt, J=5Hz, 5Hz), 4.30 (2H, t, J=5Hz), 5.25 (1H, br), 7.52 (2H, d, J=8Hz), 7.82 (2H, d, J=8Hz)

#### 【0129】製造例16

2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチル=

メタンスルホナート (585mg) とシアニ化カリウム (500mg) の混合物のジメチルスルホキシド (20ml) 溶液を3時間60℃に加熱した。混合物を冷却した後、水に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。抽出液を水、食塩水で洗浄し乾燥する。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。メタノール-塩化メチレン (1:20) で溶出して、3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)プロパニトリル (359mg) を得る。

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 2.64 (2H, t, J=7Hz), 3.15 (2H, t, J=7Hz), 7.61 (2H, t, J=8Hz), 7.85 (2H, t, J=8Hz)

#### 【0130】製造例17

3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)プロパニトリル (343mg) の塩化メチレン (50ml) 溶液を攪拌しながら、-78℃で1.5Mのジイソブチルアルミニウムヒドリドのトルエン溶液を (2.0ml) を加える。混合物を-78℃で1.5時間攪拌する。反応を1N塩酸で止めて室温まで暖める。混合物を塩化メチレン層と0.5N塩酸層に分けて水層を塩化メチレンで抽出して、合わせた抽出液を水、食塩水で洗浄して乾燥する。溶媒を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。メタノール-塩化メチレン (1:20) 溶液で溶出して、3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)プロパノール (230mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.79 (2H, t, J=6Hz), 3.22 (2H, dt, J=6Hz, 6Hz), 5.14 (1H, t, J=6Hz), 7.50 (2H, d, J=8Hz), 7.81 (2H, d, J=8Hz), 9.76 (1H, s)

#### 【0131】製造例18

ピリジン (4.757g) の塩化メチレン (75ml) 溶液を乾燥しながら、酸化クロム (3.068g) を何回かに分けて加える。30分後この混合物に室温で2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-メチル-1-プロパノール (1.319g) の塩化メチレン (20ml) 溶液を滴下して加えて1時間攪拌する。酢酸エチル (400ml) を加えて上澄み液をデカントする。フロリジルカラムに通した不溶物を酢酸エチルで洗浄して、合わせた有機溶媒を濃縮し、フロリジルカラムクロマトグラフィーに付した。溶媒を濃縮した後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。メタノール-塩化メチレン (1:20) 溶液で溶出して2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-メチル-1-プロパノール (1.06g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.32 (2×3H, s), 5.54 (1H, br), 7.48 (2H, d, J=8Hz), 7.83 (2H, d, J=8Hz), 9.42 (1H, s)

#### 【0132】製造例19

2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-メチル-1-プロパノール (225mg) と3-アミノメチルピリジン (93mg) のメタノール (6ml) -テトラヒドロフラン (2ml) 溶液を攪拌しながら酢酸

(0.1 ml) を 0℃ で加える。この混合物に水素化シ  
アノホウ素ナトリウム (5.8 mg) を加えて、0℃ で 2  
時間攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水  
溶液 (20 ml) を注ぎクロロホルムで抽出する。抽出  
液を水、食塩水で洗浄して乾燥する。溶媒を濃縮した後  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メ  
タノール-塩化メチレン (1 : 9.9) 溶液で溶出して  
N- (3-ピリジルメチル) -2- (4-クロロフェニ  
ルスルホニルアミノ) -2-メチルプロピルアミン (1  
1.2 mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.16 (2×3H, s), 2.53 (2H, s), 3.81  
(2H, s), 5.62 (1H, br), 7.30 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.  
44 (2H, d, J=8Hz), 7.68 (1H, m), 7.78 (2H, d, J=8Hz), 8.  
55 (2H, br)

#### 【0133】製造例 20

アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (1.02  
5 g) とトリエチルアミン (1.6 ml) の塩化メチレ  
ン (10 ml) 溶液を攪拌しながら 0℃ で 4-クロロベ  
ンゼンスルホニルクロリド (2.238 g) の塩化メチ  
レン (5 ml) 溶液を加え、1.5 時間室温で攪拌す  
る。反応混合物を水に注ぎ、塩化メチレンで抽出する。  
抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄  
し乾燥する。溶媒を濃縮した後、残渣をシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィーに付す。酢酸エチル-ヘキサン  
(1 : 4) で溶出して 4-クロロフェニルスルホニルア  
ミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (2.715  
g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.06 (2H, dd, J=6Hz, 6Hz), 3.34 (2  
×3H, s), 4.36 (1H, t, J=6Hz), 4.82 (1H, br. t, J=6Hz),  
7.50 (2H, d, J=8Hz), 7.81 (2H, d, J=8Hz)

#### 【0134】製造例 21

4-クロロフェニルスルホニルアミノアセトアルデヒド  
ジメチルアセタール (453 mg) のメタノール (10  
ml) 溶液を攪拌しながら、2N-硫酸 (1.5 ml)  
を加えて、6 時間還流する。反応混合物を水 (80 ml  
1) に注ぎ、クロロホルムで抽出する。抽出液を食塩水  
で洗浄し乾燥する。溶媒を濃縮した後、残渣をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィーに付す。メタノール-塩化  
メチレン (1 : 20) で溶出して、4-クロロフェニ  
ルスルホニルアミノアセトアルデヒド (120 mg) を得  
る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.99 (2H, d, J=5Hz), 5.40 (1H, br),  
7.51 (2H, d, J=8Hz), 7.81 (2H, d, J=8Hz), 9.59 (1H, s)

#### 【0135】製造例 22

L-バリン (5.028 g) の 2N-水酸化ナトリウム  
水溶液 (45 ml) とテトラヒドロフラン (25 ml)  
溶液を攪拌して p-クロロベンゼンスルホニルクロリド  
(9.1 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を  
0℃ で加える。混合物を室温で 1 時間攪拌する。テトラ  
ヒドロフランを濃縮後、残渣を濃塩酸で pH 1 に調整す

る。混合物を濾取して、沈殿物を 1N 塩酸および水で洗  
浄して (2S) -2- (4-クロロフェニルスルホニル  
アミノ) -3-メチルブタン酸 (6.99 g) を得る。  
NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.90 (3H, d, J=7Hz), 0.96 (3H, d, J=7  
Hz), 2.05 (1H, m), 3.66 (1H, d, J=5Hz), 7.43 (2H, d, J=8  
Hz), 7.82 (2H, d, J=8Hz)

#### 【0136】実施例 11

実施例 1- (1) と同様にして下記化合物を得る。

(1) メチル=4- [N- { (2S) -2-t-ブトキ  
シカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチル} -N-  
(3-ピリジルメチル) アミノメチル] ベンゾアート  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.83 (9H, s), 1.55 (9H, s), 2.23 (1  
H, dd, J=13Hz, 11Hz), 2.59 (1H, dd, J=13Hz, 2Hz), 3.34  
(2×1H, d, J=14Hz), 3.69 (1H, m), 3.88 (2×1H, d, J=14H  
z), 3.92 (3H, s), 4.10 (1H, br), 7.28 (1H, m), 7.43 (2  
H, d, J=8Hz), 7.83 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.53  
(2H, br)

(2) メチル=4- [N- { (2S) -2-t-ブトキ  
シカルボニルアミノ-4-メトキシカルボニルブチル}  
-N- (3-ピリジルメチル) アミノメチル] ベンゾア  
ート  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.48 (9H, s), 1.83-2.03 (2H, m), 2.  
28-2.46 (4H, m), 3.53 (1H, d, J=14Hz), 3.55 (1H, d, J=14  
Hz), 3.61-3.75 (5H, m), 3.79-3.99 (4H, m), 4.22 (1H, b  
r), 7.27 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8Hz), 7.73 (1H, m), 7.  
98 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, m)

(3) メチル=6- [N- { (2S) -2-t-ブトキ  
シカルボニルアミノ-3-メチルブチル} -N- (3-  
ピリジルメチル) アミノ] ヘキサノアート  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.75 (3H, d, J=7Hz), 0.90 (3H, d, J=7  
Hz), 1.17-1.67 (16H, m), 1.85 (2H, m), 2.22-2.50 (5  
H, m), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.63 (1H, d, J=14Hz), 3.67  
(3H, s), 4.37 (1H, br), 7.25 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.  
70 (1H, m), 8.50 (2H, m)

#### 【0137】実施例 12

実施例 2- (1) と同様にして下記化合物を得る。

(1) メチル=4- [N- { (2S) -2-アミノ-4-  
メチルチオブチル} -N- (3-ピリジルメチル)  
アミノメチル] ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.68-2.14 (2H, m), 2.01, 2.05 (3H,  
s), 2.30-2.85 (4H, m), 3.85-4.01 (1H, m), 3.92, 3.93  
(3H, s), 4.22-5.10 (4H, m), 7.16-7.41 (3H, m), 7.58  
(1H, m), 8.00-8.06 (2H, d, J=8Hz), 8.37-8.64 (2H, m)

(2) メチル=4- [N- (2-アミノ-3-ブテニ  
ル) -N- (3-ピリジルメチル) アミノメチル] ベン  
ゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.07 (2H, br), 2.47 (2H, d, J=7Hz),  
3.43-3.56 (1H, m), 3.53 (1H, d, J=14Hz), 3.58 (1H, d, J=14Hz),  
3.70 (1H, d, J=14Hz), 3.76 (1H, d, J=14Hz), 3.91  
(3H, s), 5.09 (1H, m), 5.20 (1H, m), 5.62 (1H, ddd, J=

17Hz, 10Hz, 7Hz), 7.25 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.66 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, dd, J=5Hz, 1Hz), 8.58 (1H, d, J=1Hz)

(3) メチル=4-[N-{(2R)-2-アミノ-4-メチルチオブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.80-2.14 (2H, m), 1.99, 2.04 (3H, s), 2.65 (2H, m), 3.03 (2H, br), 3.92, 3.93 (3H, s), 4.10 (1H, m), 4.20-5.10 (4H, m), 7.17-7.43 (3H, m), 7.58 (1H, m), 8.00, 8.05 (2H, d, J=8Hz), 8.40-8.67 (2H, m)

【0138】(4) メチル=4-[N-(2-アミノ-4-メチルスルフィニルブチル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.85 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.30-2.87 (9H, m), 3.14 (1H, m), 3.42-3.61 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 3.91 (3H, s), 7.27 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.42 (2H, m), 7.66 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.51 (1H, m), 8.58 (1H, m)

(5) メチル=4-[N-{(2S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.87 (9H, s), 2.15-2.85 (5H, m), 3.41 (1H, d, J=14Hz), 3.45 (1H, d, J=14Hz), 3.80 (1H, d, J=14Hz), 3.86 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 7.25 (1H, d, J=8Hz, 5Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (1H, dd, J=5Hz, 1Hz), 8.64 (1H, d, J=1Hz)

(6) メチル=4-[N-{(2S)-2-アミノ-3-メチルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.84-1.10 (6H, m), 1.98 (1H, m), 2.22 (2H, br), 3.51, 3.60 (1H, d, J=5Hz), 3.92, 3.94 (3H, s), 4.15-5.12 (4H, m), 7.17-7.40 (3H, m), 7.56, 7.61 (1H, m), 7.99, 8.05 (2H, d, J=8Hz), 8.43, 8.46 (1H, br), 8.54, 8.58 (1H, br)

【0139】(7) メチル=6-[N-{(2S)-2-アミノ-3-メチルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]ヘキサノアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.88 (3H, d, J=7Hz), 0.91 (3H, d, J=7Hz), 1.13-1.71 (7H, m), 1.89 (2H, br), 2.13-2.58 (6H, m), 2.67 (1H, m), 3.41 (1H, d, J=14Hz), 3.67 (3H, s), 3.73 (1H, d, J=14Hz), 7.27 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.65 (1H, m), 8.49 (1H, dd, J=5Hz, 1Hz), 8.53 (1H, d, J=1Hz)

(8) メチル=4-[N-{(2S)-2-アミノ-4-メトキシカルボニルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.45 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.99 (2H, br), 2.25-2.50 (4H, m), 2.98 (1H, m), 3.47 (1H, d, J=

14Hz), 3.51 (1H, d, J=14Hz), 3.66 (3H, s), 3.71 (1H, d, J=14Hz), 3.76 (1H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 7.27 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.66 (1H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, dd, J=5Hz, 1Hz), 8.58 (1H, d, J=1Hz)

#### 【0140】実施例13

実施例3-(1)と同様にして下記化合物を得る。

(1) メチル=4-[N-{(2S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルチオブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.62-2.05 (2H, m), 1.91, 1.96 (3H, s), 2.59 (2H, m), 3.92, 3.95 (3H, s), 4.18-4.86 (5H, m), 6.20, 6.24 (1H, d, J=9Hz), 7.14, 7.16 (2H, d, J=8Hz), 7.25-7.57 (4H, m), 7.72, 7.73 (2H, d, J=8Hz), 7.97, 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.49 (1H, m), 8.60 (1H, m)

(2) メチル=4-[N-{(2R)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルチオブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.63-2.04 (2H, m), 1.90, 1.95 (3H, s), 2.58 (2H, m), 3.92, 3.95 (3H, s), 4.20-4.87 (5H, m), 6.22, 6.25 (1H, d, J=9Hz), 7.07, 7.09 (2H, d, J=8Hz), 7.26-7.61 (4H, m), 7.73, 7.74 (2H, d, J=8Hz), 7.97, 8.02 (2H, d, J=8Hz), 8.41 (1H, br), 8.60 (1H, br)

(3) メチル=4-[N-{2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-ブテニル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.45 (1H, dd, J=13Hz, 5Hz), 2.54 (1H, dd, J=13Hz, 9Hz), 3.46 (1H, d, J=14Hz), 3.46 (1H, d, J=13Hz), 3.72 (1H, d, J=14Hz), 3.72 (1H, d, J=13Hz), 3.82-4.01 (4H, m), 5.01 (1H, d, J=10Hz), 5.08 (1H, d, J=17Hz), 5.28-5.52 (2H, m), 7.20-7.45 (5H, m), 7.64-7.78 (3H, m), 8.03 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, br)

【0141】(4) メチル=4-[N-{2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルスルフィニルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.53-2.85 (9H, m), 3.30-3.68 (5H, m), 3.93 (3H, s), 6.18 と 6.35 (1H, d, J=7Hz), 7.25-7.50 (5H, m), 7.66 (1H, m), 7.76 (2H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, br)

(5) メチル=4-[N-{(2S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メトキシカルボニルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.46 (1H, m), 1.84-2.25 (3H, m), 2.42 (1H, dd, J=13Hz, 8Hz), 2.51 (1H, dd, J=13Hz, 6Hz), 3.30-3.80 (8H, m), 3.92 (3H, s), 5.25 (1H, d, J=7Hz), 7.23-7.48 (5H, m), 7.63-7.79 (3H, m), 8.00 (2H, d, J=8

Hz), 8.54 (2H, br)

(6) メチル=4-[N-{(2S)-2-フェニルスルホニルアミノ-4-メトキシカルボニルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]ベンゾアート  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.48 (1H, m), 1.85-2.26 (3H, m), 2.40 (1H, dd, J=13Hz, 8Hz), 2.49 (1H, dd, J=13Hz, 6Hz), 3.31-3.72 (8H, m), 3.93 (3H, s), 5.12 (1H, d, J=7Hz), 7.29-7.64 (6H, m), 7.75 (1H, m), 7.82 (2H, d, J=8Hz), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, br)

【0142】(7) メチル=4-[N-{(2S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3,3-ジメチルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.65 (9H, s), 2.35 (1H, dd, J=13Hz, 10Hz), 2.60 (1H, dd, J=13Hz, 2Hz), 3.46 (1H, d, J=14Hz), 3.49 (1H, d, J=14Hz), 3.55 (1H, m), 3.91 (1H, d, J=14Hz), 3.92 (3H, s), 3.93 (1H, d, J=14Hz), 4.60 (1H, d, J=8Hz), 7.33-7.58 (5H, m), 7.81 (2H, d, J=8Hz), 8.02 (2H, d, J=8Hz), 8.08 (1H, m), 8.57 (2H, m)

(8) メチル=4-[N-{(2S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.85, 0.89 (3H, d, J=7Hz), 0.99, 1.01 (3H, d, J=7Hz), 1.92 (1H, m), 3.92, 3.95 (3H, s), 4.00-4.35 (3H, m), 4.42, 4.47 (1H, d, J=14Hz), 4.72, 4.77 (1H, d, J=14Hz), 5.95 (1H, d, J=5Hz), 6.93, 7.03 (2H, d, J=8Hz), 7.09-7.56 (4H, m), 7.74, 7.76 (2H, d, J=8Hz), 7.96, 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.31 (1H, br), 8.58 (1H, br)

(9) メチル=4-[N-{(2S)-2-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.52 (3H, d, J=7Hz), 0.54 (3H, d, J=7Hz), 1.98 (1H, m), 2.39 (1H, dd, J=13Hz, 8Hz), 2.47 (1H, dd, J=13Hz, 7Hz), 3.30 (1H, m), 3.49 (1H, d, J=14Hz), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 3.59 (1H, d, J=14Hz), 3.60 (1H, d, J=14Hz), 3.93 (3H, s), 4.60 (1H, d, J=6Hz), 7.13 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.70 (1H, m), 7.83 (2H, m), 8.02 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (2H, br)

【0143】(10) メチル=4-[N-{(2S)-2-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)-3-メチルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.52 (3H, d, J=7Hz), 0.57 (3H, d, J=7Hz), 2.00 (1H, m), 2.40 (2H, m), 3.26 (1H, m), 3.45 (1H, d, J=14Hz), 3.47 (1H, d, J=14Hz), 3.54 (1H, d, J=14Hz), 3.56 (1H, d, J=14Hz), 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.51 (1H, d, J=6Hz), 6.90 (2H, d, J=9Hz), 7.24-7.40 (3

H, m), 7.68 (1H, m), 7.76 (2H, d, J=9Hz), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.51 (2H, br)

(11) メチル=6-[N-{(2S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]ヘキサノアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.68 (3H, d, J=7Hz), 0.70 (3H, d, J=7Hz), 1.11-1.70 (6H, m), 2.06 (1H, m), 2.20-2.53 (6H, m), 3.25 (1H, m), 3.45 (1H, d, J=14Hz), 3.59 (1H, d, J=14Hz), 3.68 (3H, s), 5.16 (1H, br), 7.30 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.46 (2H, d, J=8Hz), 7.64 (1H, m), 7.80 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (2H, br)

#### 【0144】実施例14

実施例4と同様にして下記化合物を得る。

(1) メチル=4-[N-{2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.58 (2H, t, J=6Hz), 3.01 (2H, dt, J=6Hz, 6Hz), 3.57 (2×2H, s), 3.93 (3H, s), 4.99 (1H, t, J=6Hz), 7.21-7.46 (5H, m), 7.57-7.77 (3H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, br)

(2) メチル=4-[N-{3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)プロピル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.73 (2H, tt, J=6Hz, 6Hz), 2.50 (2H, t, J=6Hz), 2.95 (2H, dt, J=6Hz), 3.56 (2×2H, s), 3.93 (3H, s), 5.72 (1H, t, J=6Hz), 7.24-7.40 (3H, m), 7.47 (2H, d, J=8Hz), 7.65-7.78 (3H, m), 7.99 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (2H, br)

(3) エチル=3-[2-[N-{(2S, 3S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチルペンチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]フェニル]プロピオナート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.50 (3H, d, J=7Hz), 0.64, 1.11 (5H, m), 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.65 (1H, m), 2.26-2.70 (4H, m), 2.94 (2H, m), 3.26-3.76 (5H, m), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 4.85 (1H, m), 7.06-7.50 (7H, m), 7.63-7.84 (3H, m), 8.53 (2H, br)

【0145】(4) エチル=3-[2-[N-{3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)プロピル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]フェニル]プロピオナート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.74 (2H, m), 2.47-2.70 (4H, m), 2.83-3.05 (4H, m), 3.63-3.77 (4H, br), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 5.57 (1H, br), 7.12-7.41 (5H, m), 7.46 (2H, d, J=8Hz), 7.66-7.90 (3H, m), 8.54 (2H, br)

(5) エチル=3-[2-[N-{2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]フェニル]プロピオナート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.27 (3H, t, J=7Hz), 2.51-2.68 (4H, m), 2.90-3.07 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.59 (2H, s), 4.17 (2H, q, J=7Hz), 5.40 (1H, t, J=5Hz), 7.12-7.33 (5H, m), 7.39 (2H, d, J=8Hz), 7.59-7.76 (3H, m), 8.51 (2H, m)

#### 【0146】実施例15

実施例4および実施例7-(1)を同様にして下記化合物を得る。

ナトリウム=2-[N-{2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]フェノキシアセテート

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.40 (2H, t, J=6Hz), 2.89 (2H, br), 3.60 (4H, br), 4.06 (2H, br), 6.73 (1H, d, J=8Hz), 6.81 (1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7.08-7.23 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.59 (2H, d, J=8Hz), 7.67-7.86 (3H, m), 8.45 (1H, dd, J=5Hz, 1Hz), 8.48 (1H, d, J=1Hz), 8.63 (1H, br)

#### 【0147】実施例16

実施例5-(1)と同様にして下記化合物を得る。

(1) メチル=4-[N-{2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-メチルプロピル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.13 (2×3H, s), 2.61 (2H, s), 3.73 (2×2H, s), 3.95 (3H, s), 5.12 (1H, s), 7.29-7.53 (7H, m), 7.74 (1H, m), 8.05 (2H, d, J=8Hz), 8.58 (2H, br)

(2) メチル=4-[N-{2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-エチルペンチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.60 (3H, t, J=7Hz), 0.74 (3H, t, J=7Hz), 0.95 (4H, m), 1.31 (1H, m), 2.40 (1H, dd, J=13Hz, 8Hz), 2.48 (1H, dd, J=13Hz, 6Hz), 3.43-3.70 (5H, m), 3.93 (3H, s), 4.80 (1H, d, J=8Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.71-7.85 (3H, m), 8.02 (2H, d, J=8Hz), 8.55 (2H, br)

#### 【0148】実施例17

実施例6-(1)と同様にして下記化合物を得る。

(1) メチル=4-[N-{(2S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルチオブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.42, 1.43 (9H, s), 1.83-2.11 (2H, m), 2.02, 2.04 (3H, s), 2.52 (2H, m), 3.93, 3.94 (3H, s), 4.33-5.05 (5H, m), 5.29 (1H, brd, J=8Hz), 7.19-7.46 (3H, m), 7.70 (1H, m), 8.00, 8.06 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (1H, m), 8.58 (1H, m)

(2) メチル=4-[N-{(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルチオブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.45, 1.46 (9H, s), 1.83-2.14 (2H, m), 2.03, 2.05 (3H, s), 2.53 (2H, m), 3.93, 3.94 (3H, s), 4.37-5.05 (5H, m), 5.30 (1H, br. d, J=8Hz), 7.18-7.43 (3H, m), 7.67 (1H, m), 8.00, 8.05 (2H, d, J=8H

z), 8.48 (1H, m), 8.58 (1H, m)

【0149】(3) メチル=4-[N-{(2S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.83-1.03 (6H, m), 1.53, 1.55 (9H, s), 2.00 (1H, m), 3.92, 3.94 (3H, s), 4.27-4.96 (5H, m), 5.22, 5.27 (1H, d, J=5Hz), 7.20-7.40 (3H, m), 7.63 (1H, m), 7.98, 8.03 (2H, d, J=8Hz), 8.45 (1H, m), 8.57 (1H, m)

(4) メチル=6-[N-{(2S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]ヘキサノアート NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.84 (3H, d, J=7Hz), 1.01, 1.03 (3H, d, J=7Hz), 1.09-1.46 (4H, m), 1.57 (2H, m), 1.87 (1H, m), 2.27, 2.30 (2H, t, J=7Hz), 2.81-3.40 (2H, m), 3.65, 3.70 (3H, s), 3.93, 3.97 (1H, dd, J=10Hz, 4Hz), 4.16-4.68 (2H, m), 5.85, 5.90 (1H, d, J=10Hz), 7.04-7.54 (4H, m), 7.73, 7.79 (2H, d, J=8Hz), 8.30-8.57 (2H, m)

#### 【0150】実施例18

実施例7-(1)と同様にして下記化合物を得る。

(1) ナトリウム=4-[N-{2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-ブテニル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 2.50 (2H, m), 3.50-3.73 (4H, m), 3.91 (1H, dt, J=5Hz, 5Hz), 4.70-5.10 (2H, m), 5.49 (1H, d, J=17Hz, 10Hz, 7Hz), 7.31 (2H, d, J=8Hz), 7.40 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.51 (2H, d, J=8Hz), 7.75 (2H, d, J=8Hz), 7.80-7.98 (3H, m), 8.41 (1H, dd, J=5Hz, 1Hz), 8.50 (1H, d, J=1Hz)

(2) ナトリウム=4-[N-{(2S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルスルフィニルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 1.82-2.29 (2H, m), 2.49-3.01 (5H, m), 4.30-4.83 (5H, m), 7.08 (2H, br. d, J=8Hz), 7.29-7.42 (1H, m), 7.45-7.57 (3H, m), 7.67-7.97 (4H, m), 8.32-8.52 (2H, m)

【0151】(3) ナトリウム=4-[N-{(2S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルスルホニルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 1.73-2.20 (2H, m), 2.76, 2.82 (3H, s), 3.07 (2H, m), 4.20-4.96 (5H, m), 6.97 (2H, d, J=8Hz), 7.18-7.50 (4H, m), 7.60-7.88 (4H, m), 8.20-8.43 (2H, m)

(4) ナトリウム=4-[N-{(2R)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルスルフィニルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 1.83-2.28 (2H, m), 2.47-2.59 (3H, m), 2.60-3.00 (2H, m), 4.30-4.85 (5H, m), 7.08 (2H, d, J=8Hz), 7.28-7.42 (1H, m), 7.45-7.58 (3H, m), 7.66-7.82 (2H, m), 7.84-7.96 (2H, m), 8.33-8.52 (2H, m)

(5) ナトリウム=4-[N-{2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-メチルプロピル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.92 (2×3H, s), 2.56 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.68 (2H, s), 7.22 (2H, d, J=8Hz), 7.33 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.62 (2H, d, J=8Hz), 7.76 (1H, m), 7.82 (2H, d, J=8Hz), 8.38 (2H, br)

【0152】(6) ナトリウム=4-[N-{2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 2.36 (2H, t, J=7Hz), 2.80 (2H, t, J=7Hz), 3.44 (2H, s), 3.47 (2H, s), 7.15 (2H, d, J=8Hz), 7.24 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.36 (2H, d, J=8Hz), 7.53 (2H, d, J=8Hz), 7.63-7.80 (3H, m), 8.29 (2H, br)

(7) ナトリウム=4-[N-{3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)プロピル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 1.64 (2H, tt, J=7Hz, 7Hz), 2.42 (2H, t, J=7Hz), 2.83 (2H, t, J=7Hz), 3.52 (2H, s), 3.53 (2H, s), 7.28 (2H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.57 (2H, d, J=8Hz), 7.72-8.00 (5H, m), 8.43 (2H, m)

(8) ナトリウム=4-[N-{2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-フェニルメチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 3.43 (2H, s), 3.56 (2×2H, s), 7.08-7.25 (3H, m), 7.25-7.47 (6H, m), 7.51-7.68 (2H, m), 7.90 (1H, m), 8.10 (2H, d, J=8Hz), 8.57 (2H, br)

(9) ジナトリウム=4-[N-{2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-カルボキシラトブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.19 (2H, m), 1.69 (2H, m), 2.28-2.64 (2H, m), 2.80 (1H, m), 3.23-3.50 (2H, m), 3.62 (1H, d, J=14Hz), 3.64 (1H, d, J=14Hz), 7.21 (2H, d, J=8Hz), 7.35 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.55 (2H, d, J=8Hz), 7.62-7.76 (3H, m), 7.82 (2H, d, J=8Hz), 8.48 (2H, m)

【0153】(10) ジナトリウム=4-[N-{2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-カルボキシラトブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.21 (2H, m), 1.67 (2H, m), 2.27-2.65 (2H, m), 2.83 (1H, m), 3.27-3.50 (2H, m), 3.63 (2×1H, d, J=14Hz), 7.20 (2H, d, J=8Hz), 7.35 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.43-7.63 (3H, m), 7.65-7.76 (3H, m), 7.82 (2H, d, J=8Hz), 8.47 (2H, m)

(11) ナトリウム=4-[N-{2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3,3-ジメチルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.75 (9H, s), 2.32 (1H, dd, J=13Hz, 8Hz), 2.67 (1H, dd, J=13Hz, 4Hz), 3.38-3.70 (5H, m), 7.29 (2H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.55 (2H, d, J=8Hz), 7.77-8.00 (5H, m), 8.41 (1H, br), 8.51 (1H, br)

(12) ナトリウム=6-[N-{2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]ヘキサノアート

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 0.60-0.93 (6H, m), 0.96-1.55 (6H, m), 1.70-2.05 (3H, m), 2.80-4.10 (3H, m), 4.21-4.70 (2H, m), 7.22-7.52 (2H, m), 7.59, 7.62 (2H, d, J=8Hz), 7.75, 7.78 (2H, d, J=8Hz), 8.40 (1H, m), 8.45, 8.52 (1H, dd, J=5Hz, 1Hz)

【0154】(13) ナトリウム=4-[N-{2-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.45 (3H, d, J=7Hz), 0.69 (3H, d, J=7Hz), 2.03 (1H, m), 2.13 (1H, dd, J=13Hz, 5Hz), 2.55 (1H, dd, J=13Hz, 10Hz), 3.18-3.43 (3H, m), 3.62 (1H, d, J=14Hz), 3.64 (1H, d, J=14Hz), 7.24-7.40 (4H, m), 7.44 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.83 (1H, m), 7.87-8.06 (4H, m), 8.47 (2H, m)

(14) ナトリウム=4-[N-{2-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)-3-メチルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.46 (3H, d, J=7Hz), 0.71 (3H, d, J=7Hz), 2.03 (1H, m), 2.12 (1H, dd, J=13Hz, 5Hz), 2.53 (1H, dd, J=13Hz, 10Hz), 3.20 (1H, m), 3.26-3.43 (2H, m), 3.62 (1H, d, J=14Hz), 3.63 (1H, d, J=14Hz), 3.92 (3H, s), 7.09 (2H, d, J=9Hz), 7.30 (2H, d, J=8Hz), 7.44 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.74-7.85 (3H, m), 7.94 (2H, d, J=8Hz), 8.46 (2H, m)

(15) ナトリウム=6-[N-{2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-3-メチルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノ]ヘキサノアート

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 0.52 (3H, d, J=7Hz), 0.70 (3H, d, J=7Hz), 0.98-1.54 (6H, m), 1.75-2.47 (7H, m), 3.05 (1H, m), 3.22 (1H, d, J=14Hz), 3.50 (1H, d, J=14Hz), 7.32 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.55 (1H, m), 7.67 (2H, d, J=8Hz), 7.82 (2H, d, J=8Hz), 8.38 (1H, d, J=1Hz), 8.43 (1H, dd, J=5Hz, 1Hz)

【0155】(16) ナトリウム=3-[2-[N-

{ (2S, 3S) - 2 - (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) - 3 - メチルペンチル } - N - (3-ピリジルメチル) アミノメチル] フェニル] プロピオナート  
NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.52-0.95 (8H, m), 1.58 (1H, m), 2.10 (1H, dd, J=14Hz, 6Hz), 2.32 (2H, t, J=8Hz), 2.58 (1H, dd, J=14Hz, 10Hz), 2.95 (2H, t, J=8Hz), 3.18-3.47 (3H, m), 3.61 (2×1H, d, J=14Hz), 7.05-7.33 (4H, m), 7.40 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.56 (2H, d, J=8Hz), 7.78 (1H, m), 7.82 (2H, d, J=8Hz), 8.43 (2H, br)

(17) ナトリウム = 3 - [2 - [N - {3 - (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) プロピル} - N - (3-ピリジルメチル) アミノメチル] フェニル] プロピオナート

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 1.65 (2H, m), 2.25-2.53 (4H, m), 2.79 (2H, t, J=7Hz), 2.95 (2H, t, J=8Hz), 3.54 (2H, s), 3.57 (2H, s), 7.03-7.47 (5H, m), 7.57 (2H, d, J=8Hz), 7.70-7.90 (3H, m), 8.40 (2H, br)

(18) ナトリウム = 3 - [2 - [N - {2 - (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) エチル} - N - (3-ピリジルメチル) アミノメチル] フェニル] プロピオナート

NMR (D<sub>2</sub>O, δ) : 2.13-2.54 (4H, m), 2.63-2.99 (4H, m), 3.30-3.65 (4H, m), 6.95-7.75 (10H, m), 8.31 (2H, m)

#### 【0156】 実施例19

実施例7 - (1) および8 - (1) と同様にして下記化合物を得る。

(1) 4 - [N - { (2S) - 2 - (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) - 4 - メチルチオブチル } - N - (3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -14.2° (C=0.49, メタノール)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.65-2.05 (2H, m), 1.93, 1.95 (3H, s), 2.60 (2H, m), 4.25-4.84 (5H, m), 6.30 (1H, br), 7.02, 7.10 (2H, d, J=8Hz), 7.25-7.65 (4H, m), 7.74, 7.76 (2H, d, J=8Hz), 8.04, 8.05 (2H, d, J=8Hz), 8.23, 8.33 (1H, br), 8.59, 8.65 (1H, br)

(2) 4 - [N - { (2R) - 2 - (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) - 4 - メチルチオブチル } - N - (3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.50-2.03 (2H, m), 1.90, 1.96 (3H, s), 2.28 (2H, m), 4.20-4.86 (5H, m), 7.04-7.41 (3H, m), 7.42-7.77 (5H, m), 7.77, 7.83 (2H, d, J=8Hz), 8.20-8.62 (2H, m)

(3) 4 - [N - { (2R) - (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) - 4 - メチルスルホニルブチル } - N - (3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, δ) : 1.88-2.37 (2H, m), 2.93, 2.96 (3H, s), 3.10-3.45 (2H, m), 4.20-4.80 (5H, m), 7.03, 7.08 (2H, d, J=8Hz), 7.28-7.55 (4H, m), 7.74, 7.75 (2H, d, J=8Hz), 7.97, 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.30 (1H, br), 8.50 (1H, br)

【0157】 (4) 4 - [N - {2 - (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) - 4 - メチルスルフィニルブチル} - N - (3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, δ) : 1.48 (1H, m), 2.06-2.66 (8H, m), 3.40-3.79 (5H, m), 7.30-7.63 (5H, m), 7.70-7.90 (3H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.45 (2H, br)

(5) 4 - [N - {2 - (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) - 3 - エチルペンチル} - N - (3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.55-1.45 (11H, m), 2.10 (1H, dd, J=13Hz, 5Hz), 2.56 (1H, dd, J=13Hz, 10Hz), 3.20-3.40 (2H, m), 3.53 (1H, m), 3.65 (2×1H, d, J=14Hz), 7.28-7.48 (3H, m), 7.57 (2H, d, J=8Hz), 7.72-7.89 (3H, m), 7.95 (2H, d, J=8Hz), 8.45 (2H, br)

(6) 4 - [N - { (2S) - 2 - (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) - 3 - メチルブチル } - N - (3-ピリジルメチル) アミノメチル] 安息香酸

NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ) : 0.74-1.04 (6H, m), 2.03 (1H, m), 4.15, 4.23 (1H, d, J=5Hz), 4.49-4.90 (4H, m), 7.08, 7.11 (2H, d, J=8Hz), 7.33 (1H, m), 7.42-7.62 (3H, m), 7.78, 7.81 (2H, d, J=8Hz), 7.89, 7.94 (2H, d, J=8Hz), 8.29, 8.34 (1H, br), 8.41, 8.47 (1H, m)

#### 【0158】 実施例20

(1) メタ過ヨウ素酸ナトリウム (437mg) の水溶液 (8ml) にメチル = 4 - [N - (2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルチオブチル) - N - (3-ピリジルメチル) アミノメチル] ベンゾアート (960mg) のメタノール溶液 (8ml) を攪拌しながら加えて室温で一時間攪拌する。生じた沈殿物を濾別して、濾液をクロロホルムで抽出する。抽出液を食塩水で洗浄し乾燥する。溶媒を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、メタノール-塩化メチレン (1:20) で溶出してメチル = 4 - [N - (2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルスルフィニルブチル) - N - (3-ピリジルメチル) アミノメチル] ベンゾアート (772mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.40-1.80 (10H, m), 1.93-2.25 (1H, m), 2.38-2.90 (7H, m), 3.55 (2×1H, d, J=14Hz), 3.72 (2×1H, d, J=14Hz), 3.85-4.07 (4H, m), 4.43, 4.55 (1H, d, J=8Hz), 7.32 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.76 (1H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz), 8.55 (2H, m)

実施例20 - (1) と同様にして下記化合物を得る。

(2) メチル = 4 - [N - { (2S) - 2 - (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) - 4 - メチルスルフィニルブチル } - N - (3-ピリジルメチル) アミノメチル] ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.89-2.43 (2H, m), 2.47-3.25 (5H, m), 3.84-4.03 (3H, m), 4.07-4.96 (5H, m), 6.37-6.60 (1H, m), 6.85-7.10 (2H, m), 7.14-7.53 (4H, m), 7.59-7.

81 (2H, m), 7.96 (2H, d, J=8Hz), 8.26-8.70 (2H, m)  
 (3) メチル=4-[N-{(2R)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルスルフィニルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.87-3.25 (7H, m), 3.85-4.02 (3H, m), 4.07-4.96 (5H, m), 6.36-6.60 (1H, m), 6.85-7.11 (2H, m), 7.14-7.55 (4H, m), 7.60-7.81 (2H, m), 7.96 (2H, d, J=8Hz), 8.23-8.77 (2H, m)

#### 【0159】実施例21

(1) メチル=4-[N-{(2S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルスルフィニルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート (176 mg) の塩化メチレン溶液

(10 ml) を攪拌しながら室温でm-クロロ過安息香酸 (67 mg) を加える。混合物を18時間攪拌した後、亜硫酸水素ナトリウムを加えて10分間攪拌する。有機層を分けて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水で洗浄して乾燥する。溶媒を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付してメタノール-塩化メチレン (1:20) 混合液で溶出してメチル=4-[N-{(2S)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルスルホニルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート (130 mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.00 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.93, 2.95 (3H, s), 3.15 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.93, 3.95 (3H, s), 4.04-4.87 (5H, m), 6.36, 6.45 (1H, d, J=8Hz), 6.86, 7.01 (2H, d, J=8Hz), 7.00-7.53 (4H, m), 7.72, 7.73 (2H, d, J=8Hz), 7.97 (2H, d, J=8Hz), 8.23-8.44 (1H, m), 8.59 (1H, m)

実施例21-(1)と同様にして下記化合物を得る。

(2) メチル=4-[N-{(2R)-2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)-4-メチルスルホニルブチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.98 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.94, 2.96 (3H, s), 3.16 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.92, 3.95 (3H, s), 4.11-4.84 (5H, m), 6.34, 6.41 (1H, d, J=8Hz),

6.89, 7.02 (2H, d, J=8Hz), 7.12-7.55 (4H, m), 7.72, 7.73 (2H, d, J=8Hz), 7.96 (2H, d, J=8Hz), 8.29-8.67 (2H, m)

#### 【0160】実施例22

メチル=4-[N-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルスルフィニルブチル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート (440 mg) のo-ジクロロベンゼン (9 ml) 溶液に酢酸ナトリウム (373 mg) を加え、170℃で14時間攪拌しながら加熱する。溶媒を濃縮して、残渣を酢酸エチルで希釈して水および食塩水で乾燥する。溶媒を濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して酢酸エチル-ヘキサン (1:2) の混合液で溶出して、メチル=4-[N-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ブテニル)-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート (214 mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.48 (9H, s), 2.49 (2H, m), 3.57 (2×1H, d, J=14Hz), 3.74 (2×1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 4.28-4.57 (2H, m), 5.12 (1H, m), 5.18 (1H, m), 5.70 (1H, ddd, J=17Hz, 10Hz, 5Hz), 7.24-7.47 (3H, m), 7.78 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.55 (2H, br)

#### 【0161】実施例23

メチル=4-[N-{2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)ベンジル}アミノメチル]ベンゾアート

(164 mg) とニコチンアルデヒドのメタノール (8 ml) とテトラヒドロフラン (8 ml) の混合溶液に攪拌しながら酢酸 (0.04 ml) を加え、続いて0℃で水素化シアノホウ素ナトリウムを加えて、室温で2時間攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎクロロホルムで抽出する。抽出液を水および食塩水で洗浄して乾燥する。溶媒を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-塩化メチレン (1:20) 混合液で溶出してメチル=4-[N-{2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)フェニルメチル}-N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンゾアート (64 mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.33 (2H, s), 3.47 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.95-7.32 (7H, m), 7.34-7.54 (3H, m), 7.63 (1H, d, J=8Hz), 7.77 (1H, m), 8.09 (2H, d, J=8Hz), 8.56 (2H, br), 9.78 (1H, br)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号
A61K 31/44	ACL	7252-4C
	ACV	7252-4C

F I

技術表示箇所